

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. H. P. WOLFF)

Hämorrhagische Diathesen bei Tetanuserkrankung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
M. Zaki GHALIB
aus Basrah/IRAK

1975
—

Mainz 1974

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. H. P. WOLFF)

Hämorrhagische Diathesen bei Tetanuserkrankung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
M. Zaki GHALIB
aus Basrah/IRAK

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Prof.Dr.E.Straub
Referent: Prof.Dr.W.Ohler
Korreferent: Prof.Dr.M.Halmagyi

Tag der mündlichen Prüfung: 18.6.1975

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. <u>EINLEITUNG</u>	1
1. HÄUFIGKEIT DER TETANUSFÄLLE IN DER BUNDESREPUBLIK	2
2. ZUR FRAGE DER BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN BEI TETANUS	5
3. PROBLEMSTELLUNG	6
B. <u>METHODIK</u>	7
1. KRANKENGUT	7
2. STATISTISCHE AUSWERTUNGSVERFAHREN	7
C. <u>ERGEBNISSE</u>	8
I. AUFTRETEN VON BLUTUNGEN UND IHRE BEZIEHUNG ZU ANDEREN FAKTOREN	8
1. Häufigkeit des Auftretens von Blutungen bei Tetanuspatienten nach Jahrgang	8
2. Alters- und Geschlechtsverteilung der Tetanuspatienten und ihre Beziehung zu Blutungen	10
3. Eintrittspforte, Inkubationszeit; ihre Beziehung zum Auftreten von Blutungen	13
a) Eintrittspforte	13
b) Inkubationszeit	15
4. Verteilung der Tetanusfälle nach Jahreszeit	18
5. Erkrankungssymptome	20
6. Art und Zeitpunkt des Auftretens von Blutungen	22
7. Ursachen der Blutungen	28

	Seite
II. GERINNUNGSANALYTISCHE LABORUNTERSUCHUNGEN UND FALLBESCHREIBUNGEN	30
III. MORTALITÄT	58
1. Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht der Patienten	60
2. Abhängigkeit von Eintrittspforte und Inkuba- tionszeit	62
a) Eintrittspforte	62
b) Inkubationszeit	63
3. Abhängigkeit vom Auftreten der Blutungen	65
D. <u>DISKUSSION</u>	66
E. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	78
F. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	80
Verzeichnis der Tabellen	98
Verzeichnis der Abbildungen	100

A. EINLEITUNG

Der durch das Ektotoxin der Tetanusbazillen, das *Clostridium tetani*, hervorgerufene akute, bedrohliche Wundstarrkrampf ist in zahlreichen verschiedenen Publikationen beschrieben worden. Seit dem Altertum ist der Tetanus bekannt und als einheitliches Krankheitsbild schon von Hippokrates erwähnt worden (LANGHAMMER (74)). Das ätiologische Agens des Tetanus (*Clostridium tetani*) wurde im Jahre 1884 in Erdbodenproben von NICOLAIER (107) entdeckt. Es hat seinen natürlichen Standort in gedüngter Erde, im Waldboden und auch im Darm von Pferden und anderen Tieren, gelegentlich auch wurde es im menschlichen Darm gefunden (OTTE (111); JAWETZ (56)). Es ist praktisch ubiquitär und durch seine Fähigkeit zur Versporung in der Lage, jede schmutzexponierte Verletzung zu infizieren.

Für das Zustandekommen der Erkrankung ist nicht die Anwesenheit der Erreger entscheidend, sondern ihre vom Sauerstoffabschluß abhängige Toxinproduktion.

Von KITASATO (57) wurden die Tetanusbakterien 1889 zum ersten Mal in Reinkultur gezüchtet. Gleichzeitig gelang auch der Nachweis des Tetanustoxins in Kulturfiltrat (RICHERT (120)). Beim Tetanus liegt also niemals eine Bakteriämie, sondern stets eine Toxiämie vor. Die Bazillen selbst bleiben auf die Infektionsstelle begrenzt.

Das von *Clostridium tetani* gebildete Toxin ist ein ausgesprochenes Krampfgift, das sogenannte Tetanospasmin. Es hat eine besonders starke Affinität zum Nervengewebe. Neben dem Tetanospasmin wird von den Bakterien noch das Tetanolsin produziert, das aber für den Verlauf der Erkrankung keine Bedeutung hat.

1. HÄUFIGKEIT DER TETANUSFÄLLE IN DER BUNDESREPUBLIK

Die Häufigkeit der Tetanusfälle hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie etwa von der Exposition, der Immunisierung und offensichtlich auch von der Virulenz der Erreger (WEISER u. BUNTE (147)). Die Abhängigkeit des Tetanus von Verletzungen ist unverkennbar, so daß mit der Häufigkeit der Verletzungen, sei es durch Verkehrsunfälle, Haushalts- oder berufsbedingte Unfälle auch die Häufigkeit der Tetanuserkrankungen steigt. Die größte Morbidität wird bei Menschen mit landwirtschaftlichen Berufen beobachtet. In einer statistischen Auswertung von 372 Tetanusfällen der Grazer Klinik aus dem Jahr 1951 wurde dieser Personenkreis mit 94.8% aller Tetanusfälle belastet (KÖLE (60)).

In Mitteleuropa zählt man jährlich etwa 2000 Todesfälle an Tetanus, davon entfallen ca. 400 auf Deutschland (KUCHIER u. EISTERER (67)). Nach BRANDIS (12) steht in der BRD die Tetanussterblichkeit in der Mortalitätsstatistik aller Infektionskrankheiten an zweiter Stelle.

Eine Übersicht über die Häufigkeit der Tetanuserkrankungen in der BRD in den Jahren 1963 bis 1972 vermittelt uns eine Statistik des Bundes-Statistikamtes in Wiesbaden (Tab. 1).

Eine weitere interessante Statistik, welche von EYRICH (31) zusammengestellt wurde, zeigt die Häufigkeit der Tetanusfälle an der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg (Tab. 2). So berichtet er, daß allein in den Jahren 1966 und 1967 28 Patienten an Tetanus in der Universitätsklinik Freiburg behandelt wurden.

	1963		1964		1965		1966		1967		1968		1969		1970		1971		1972 ⁺)	
	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T	E	T
Schleswig-Holstein	9	6	6	4	1	4	3	4	2	5	4	4	2	2	1	3	0	0		
Hamburg	2	0	1	1	0	1	2	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1		
Niedersachsen	4	8	16	11	7	8	9	12	8	4	15	6	12	8	6	7	4	6		
Bremen	0	0	0	0	3	2	2	1	2	0	2	0	1	1	0	0	0	1		
Nordrhein-Westfalen	17	14	17	18	13	20	9	11	12	13	17	8	11	12	9	10	15	4		
Hessen	4	3	5	12	4	7	9	11	3	5	8	1	6	6	2	6	0	3		
Rheinland-Pfalz	11	5	10	5	6	4	5	6	4	5	3	1	5	2	3	4	1	3		
Baden-Württemberg	23	12	21	13	11	13	20	12	28	9	33	15	15	19	11	15	7	11		
Bayern	36	33	64	39	36	44	33	32	59	38	57	21	44	32	58	36	45	35		
Saarland	2	0	0	3	1	0	2	1	2	2	0	2	0	0	0	0	0	0		
Berlin (West)	1	0	2	1	3	0	1	0	3	2	3	2	2	2	1	0	0	0		
Bundesgebiet	109	43	139	48	85	103	95	91	124	84	143	61	98	84	91	82	72	64		

Tab. 1: Häufigkeit der Tetanuserkrankungen und Todesfälle in den einzelnen Ländern der Bundesrepublik Deutschland (nach unveröffentlichten Unterlagen des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden).
 E = Erkrankung; T = Todesfälle. ^{+)Zahlenmaterial liegt noch nicht vor.}

Zeitraum	Patientenzahl	Mortalität
1919 - 1929	27	11 = 40%
1930 - 1940	42	25 = 59.5%
1941 - 1951	61	37 = 60.7%
1952 - 1962	77	32 = 41.6%
1963 - 1967	55	18 = 32.7%

Tab. 2:

Mortalität bei manifesten Tetanus in verschiedenen Zeitabständen zwischen 1919 - 1967. Der letzte Abschnitt umfaßt statt 11 Jahren nur die 5 Jahre, in denen die moderne Tetanustherapie angewandt wurde (nach EYRICH (31)).

Eine weitere Statistik über die Häufigkeit der Tetanusfälle sei noch erwähnt. MAYER (93) berichtet, daß in der Zeit von 1964 - 1968 60 Tetanuspatienten in der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen behandelt wurden. Auffallend ist daran, daß allein in den letzten 2 Jahren 32 Patienten behandelt wurden.

In den Universitätskliniken Mainz wurden in den Jahren 1958 - 1968 in der Chirurgischen Universitätsklinik und in der Intensiv-Therapie-station des Instituts für Anaesthesiologie insgesamt 47 Tetanusfälle behandelt (HALMAGYI (40)). Anschliessend wurden in den Jahren 1968 - 1972 34 Tetanuserkrankungen betreut.

Aus diesen und weiteren Veröffentlichungen, welche die Anzahl der Tetanusfälle in den einzelnen Kliniken angeben, geht hervor, daß der Tetanus keineswegs eine so seltene Erkrankung ist.

2. ZUR FRAGE DER BLUTUNGSKOMPLIKATIONEN BEI TETANUS

Während der Behandlung des manifesten Tetanus treten, trotz der modernen, symptomatischen Therapie, viele Komplikationen auf. Der Tetanuskranke ist nicht nur durch die direkten Manifestationen des Starrkrampfes bedroht, sondern auch durch eine Reihe fast regelmäßiger Komplikationen während und nach der eigentlichen Krampfphase (ECKMANN (29)). Diese Komplikationen sind für den Ausgang der Tetanuserkrankung entscheidend. In den Publikationen sind diese Komplikationen in großer Zahl angegeben.

Hier sollen nur die Blutungsneigungen und Blutungskomplikationen, die uns in ihrer Häufigkeit und Ursache in dieser Arbeit interessieren, erwähnt werden.

Die Abb. 1 zeigt den Anteil der in der Intensivpflegestation des Instituts für Anaesthesiologie der Universität Mainz behandelten Tetanuspatienten, bei denen während der Behandlung Blutungen aufgetreten sind. Dies war bei 16 von insgesamt 50 Patienten der Fall. Diese zahlenmäßig auffallende Komplikation gab Anlaß, eine nähere Analyse hierzu vorzulegen, deren Einzelheiten nachfolgend beschrieben werden.

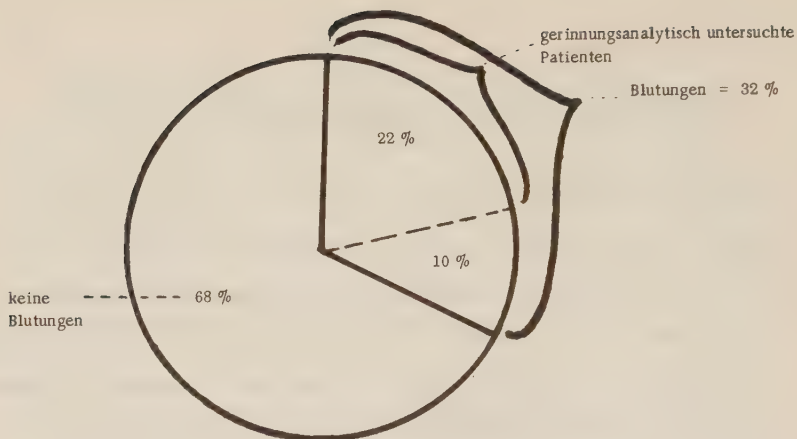


Abb. 1:

Häufigkeit des Auftretens von Blutungen bei 50 in Mainz behandelten Tetanuspatienten (bei 22 % der Patienten wurde eine Gerinnungsanalyse durchgeführt).

3. PROBLEMSTELLUNG

Das Blutgerinnungslabor der I. Med. Klinik der Universität Mainz hat wiederholt gerinnungsanalytische Untersuchungen bei Patienten mit einer Tetanuserkrankung vorgenommen.

Die Untersuchungen wurden meist wegen einer diffusen Blutungsneigung, oftmals in der Aufwachphase, durchgeführt.

In der vorliegenden Arbeit soll daher geprüft werden:

- In welcher Häufigkeit traten Blutungen bei Tetanuspatienten auf?
- Welche klinische Symptomatik, welche Blutungen lagen bei den Tetanuspatienten vor?
- Wann (zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung) traten die Blutungen auf?
- Welche Ursachen hatten die Blutungen?
- Welche Blutgerinnungsbefunde konnten erhoben werden?

B. METHODIK

1. KRANKENGUT

Aus den Unterlagen des Blutgerinnungslabors der I. Med. Klinik der Universität Mainz wurden die Befunde aller Gerinnungsanalysen im Zeitraum von 1963 - 1972 durchgesehen, um jene Tetanuspatienten zu finden, bei denen wegen Auftreten von Blutungen eine Gerinnungsanalyse durchgeführt wurde. Aus diesen Befunden ging hervor, daß bei 11 Patienten Gerinnungsuntersuchungen gemacht wurden, die bei einigen Patienten, aufgrund der Schwere der Blutungen, mehrmals wiederholt wurden.

Entsprechend sind die Unterlagen dieser und anderer Tetanuspatienten ohne Gerinnungsanalyse aus dem Archiv der Chirurgischen Klinik der Universität Mainz und dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Mainz ausgesucht worden. Wie aus den Unterlagen hervorgeht, sind in den Jahren 1963 - 1972 56 Fälle von Tetanuserkrankungen behandelt worden. Außerdem waren 2 Kinder mit Wundstarrkrampf 1964 in der Kinderklinik der Universität Mainz in Behandlung.

Die hier interessierenden Fragen wurden den Krankenblättern entnommen und entsprechend der Problemstellung ausgewertet.

2. STATISTISCHE AUSWERTUNGSVERFAHREN

Zum Vergleich von Häufigkeitsverteilungen wurde der χ^2 -Test verwendet (KOLLER (63)). Um Mittelwertsdifferenzen von Laborparametern etwa zwischen Patienten mit und ohne Blutungen zu vergleichen, wurde der t-Test für unverbundene Stichproben zur Signifikanzprüfung verwendet (KOLLER (63)).

C. ERGEBNISSE

1. AUFTRETEN VON BLUTUNGEN UND IHRE BEZIEHUNG ZU ANDEREN FAKTOREN

1. HÄUFIGKEIT DES AUFTRETENS VON BLUTUNGEN BEI TETANUSPATIENTEN NACH JAHRGANG

Abb. 2 zeigt die Jahresverteilung der 56 Tetanuspatienten in den Jahren 1963 - 1972. Eine auffallende Häufigkeit der Tetanuserkrankungen zeigt sich in den Jahren 1968 und 1970, wo je 10 Fälle, in den übrigen Jahren sonst höchstens 6 Fälle zur Behandlung kamen.

HART (42) berichtet aus der Chirurgischen Klinik der Universität Würzburg, daß innerhalb von 9 Monaten 11 Tetanusfälle behandelt wurden, sonst jährlich höchstens 3 Fälle. Alle 11 Patienten starben.

Zum Vergleich wurden die Jahresschwankungen der Tetanusfälle in der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen herangezogen (Tab. 3, nach WEISER u. BÜNTE (147)).

Diese Schwankungen können auf eine regionale Virulenzsteigerung der Tetanusbazillen zurückzuführen sein. Die Menge der Bazillen und ihre Virulenz können als ein für die Häufigkeit der Infektion in Frage kommender Faktor sein (SPIEGEL (138)).

Tab. 4 zeigt die Häufigkeit der aufgetretenen Blutungen, bei den bei uns behandelten Tetanuspatienten in den Jahren 1963 - 1972. Aus der Tab. ist zu ersehen, daß in den Jahren 1965 und 1971 insgesamt 11 Patienten an Tetanus erkrankten, jedoch bei keinem der Fälle während der Behandlung Blutungen auftraten. Dagegen ist es in den Jahren 1966 und 1972 bei 9 Patienten 6 mal zu diffusen Blutungen gekommen.

Anzahl der
Patienten

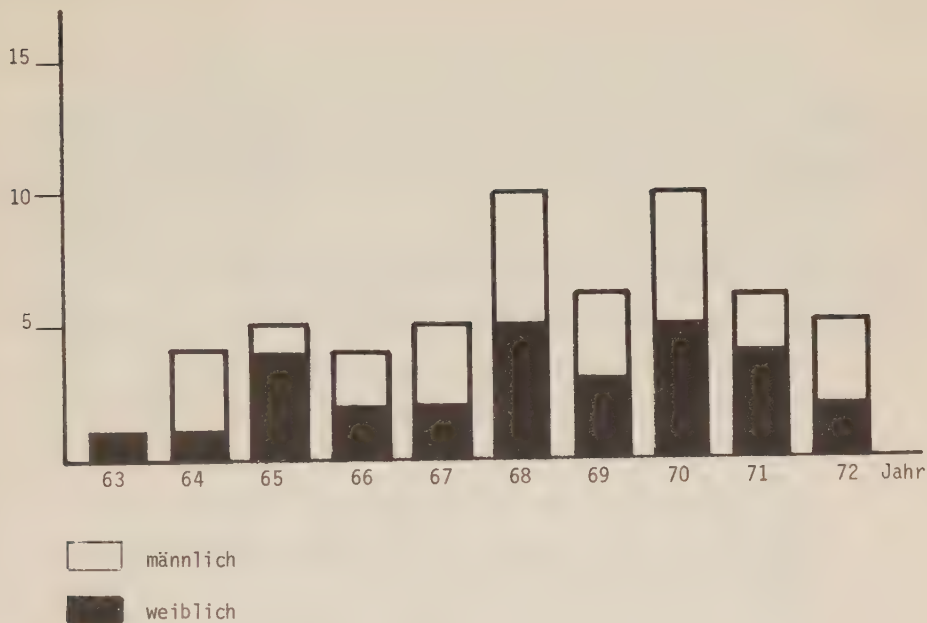


Abb. 2:

Häufigkeit der behandelten Tetanusfälle von 1963 - 1972 (insgesamt 56).

In den Jahren	Fälle
1928 - 1932	12
1933 - 1937	12
1938 - 1942	4
1943 - 1947	15
1948 - 1952	14
1953 - 1957	9
1958 - 1962	27

Tab. 3:

Häufigkeit der Tetanuserkrankungen im Einzugsgebiet der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen (nach WEISER u. BÖNTE (147)).

Jahr Patienten	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972
Blutungen	1	2	0	3	1	3	1	2	0	3
insgesamt Patienten	1	4	5	4	5	10	6	10	6	5

Tab. 4:

Verteilung der Tetanusfälle mit Blutungen über die Jahrgänge 1963 - 1972 in der Universitätsklinik Mainz.

2. ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER TETANUSPATIENTEN UND IHRE
BEZIEHUNG ZU BLUTUNGEN

Wenn man die früheren Statistiken über Altersverteilung der Tetanuspatienten vergleicht, sieht man, daß die Jugendlichen unter 20 Jahre und die Altersgruppe über 50 Jahre stark vertreten sind. BAKAY u. KLIMKO (5); WEISER u. BÖNTE (147) u.a. schrieben, daß der Tetanus am häufigsten im 1. und 2. Lebensjahrzehnt auftritt. Nach Angaben von BETZENDAHL (7) beträgt der Anteil der Jugendlichen bis zu 18 Jahren, fast die Hälfte der Tetanuserkrankungen. Bei 39 Fällen waren 19 Jugendliche, davon 8 Kinder unter 10 Jahren. KUNZ (71) fand, daß 33.7% Jugendliche unter 20 Jahren unter den Tetanuspatienten sind. Schließlich berichtet STIRNEMANN (140), daß bei seinen Patienten Kinder und über 50jährige besonders stark vertreten sind.

In unserem Krankengut fällt auf, daß der Anteil der Jugendlichen unter 20 Jahren im Vergleich zu früheren Statistiken stark zurückgegangen ist. Der Anteil der Patienten über 50 Jahre ist jedoch immer noch stark vertreten (Abb. 3).

Die Verteilung der Tetanuserkrankungen auf Männer und Frauen ergibt meist eine starke Gefährdung des männlichen Geschlechts, was meistens der vermehrten Exposition gegenüber Verletzungen zugeschrieben wird (TRÜB (143); ROSTOCK (125); STIRNEMANN (140)). Die Gefährdung des männlichen Geschlechts wurde auch bei Tetanus neonatorum beobachtet (HÜBNER (49)). Nach WEISER u. BÜNTE (147) ist die Verteilung der Tetanuserkrankung auf Männer und Frauen Schwankungen unterworfen. Sie beobachteten in den Kriegsjahren 1938 - 1947 und in den Jahren 1957 - 1962 eine besondere Häufung der Tetanuserkrankung bei Frauen. KOLE (60) beobachtete eine Geschlechtsverteilung von 58% männlichen Erkrankungen zu 42% weiblichen. SPATH (137) fand bei 591 Tetanusfällen Männer und Frauen fast gleichmäßig vertreten.

Auch bei unseren 56 Tetanusfällen sind beide Geschlechter gleich betroffen, 28 Männer und 28 Frauen.

Eine Beziehung zwischen Auftreten von Blutungen und Alter der Patienten zeigt die Tab. 5. Die Patienten in höherem Alter neigen mehr zu Blutungen als die Jugendlichen.

Wenn man statistisch die Gruppe der unter- und über 20jährigen vergleicht, ergibt sich ein auf dem 5% Niveau signifikant häufigeres Auftreten von Blutungen bei über 20jährigen ($\chi^2 = 4.41$; Fg = 1; $p < 0.05$).

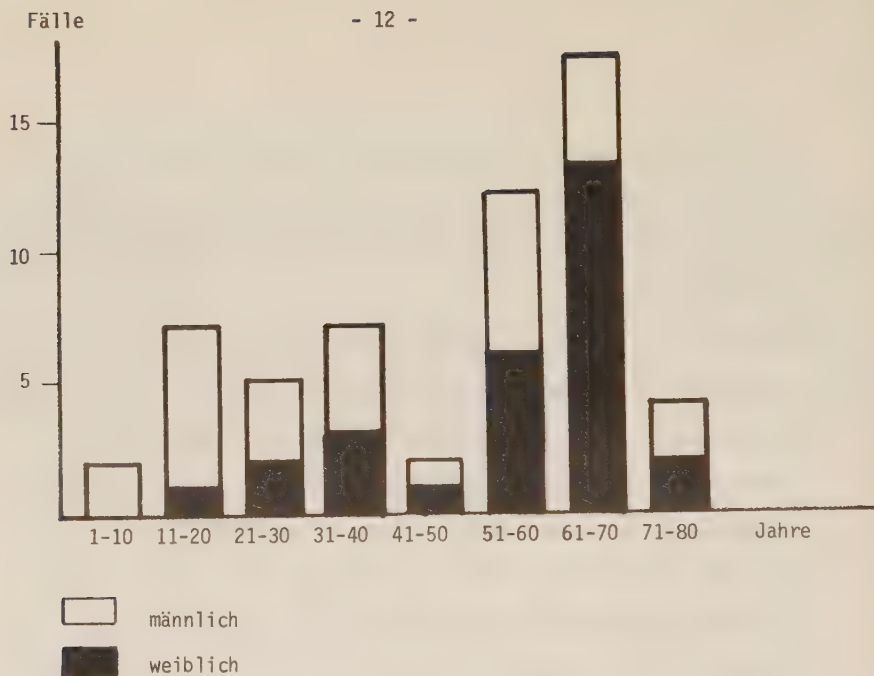


Abb. 3:

Alters- und Geschlechtsverteilung von 56 Tetanuspatienten.

Alter in Jahren	Blutungen		Summe
	ohne	mit	
< 20	8	1	9
21 - 40	7	4	11
41 - 60	6	6	12
> 60	14	4	18
Summe	35	15	50

Tab. 5:

Beziehung zwischen Alter der Tetanuspatienten und Auftreten von Blutungen.

3. EINTRITTSPFORTE, INKUBATIONSZEIT, BEZIEHUNG ZUM AUFTRETEN VON BLUTUNGEN

a) EINTRITTSPFORTE

Da die Tetanusbazillen sich fast in der gesamten Umgebung des Menschen befinden, kann praktisch jede Wunde oder Epithelläsion als Eintrittspforte für Tetanussporen und Bazillen in Frage kommen. Die Erfahrung zeigt, daß jede Hautwunde, auch die kleinste Epithelläsion, Ausgangspunkt einer Tetanusinfektion sein kann (ECKMANN (30); SAEGESSER (129) u.a.). MOERL (99) schreibt: "Es gibt keine Wundart, die nicht die Gefahr einer Tetanusinfektion in sich birgt". Besonders gefährlich sind vor allem Verletzungen und Wunden mit eingedrungenen Fremdkörpern, z. B. alte Holzsplitter, Erdbrocken, Kleiderfetzen und dergleichen, an denen sich häufig Tetanussporen befinden. Die Verletzungen in der Landwirtschaft und bei Gartenarbeit, sowie Straßenunfälle, die mit Erde und Schmutz in Berührung kommen, verunreinigte, buchtenreiche Trümmerwunden, welche einen Abschluß von Sauerstoff der Luft mit sich bringen, und zusammen mit den Gewebnekrosen den optimalen Nährboden für die Auskeimung der Tetanussporen und die Giftproduktion der sich entwickelnden Bazillen ermöglichen, sind die häufigsten Ausgangspunkte für eine Tetanuserkrankung. Aber auch die unverdächtige, kleine, alltägliche Wunde, Bagatellverletzungen, ziehen eine große Anzahl Tetanuserkrankungen nach sich (WELLER (148); TRÜB (143); HÜBNER (49)). Diese Bagatellverletzungen, wegen ihrer Geringfügigkeit von den Patienten nicht beachtet und nicht einer ärztlichen Behandlung unterzogen, sind bei Ausbruch der Krankheit bereits abgeheilt, dienen aber als Eintrittspforte eines mitunter tödlich verlaufenden Wundstarrkrampfes, des sog.

idiopathischen Tetanus. Nach Angaben von SCHWEIGER (135) beträgt diese Art von Tetanus 50% aller Infektionen.

Verbrennungen sind wie alle Verletzungen der Gefahr des Wundstarrkrampfes ausgesetzt. Auch nach Erfrierungen ist früher gelegentlich ein Tetanus beobachtet worden (BOEHLER (10); MATSCHAN (92) u.a.). Erwähnt sei noch der Wundstarrkrampf bei Ulcus cruris, der bei unseren Fällen als Eintrittspforte für eine Tetanusinfektion festgestellt wurde. Der puerperale Tetanus tritt nach Geburt oder Abort auf. Ein solcher Fall ist auch bei unseren Tetanuspatienten nach kriminellm Abort aufgetreten. Im zweiten Weltkrieg wurde beobachtet, daß der Sitz der Eintrittspforte einen Einfluß auf die Häufigkeit der Tetanuserkrankung hat. Die Extremitäten sind deutlich bevorzugt. Nach Beobachtungen von SPIEGEL (138) spielt die Größe der Wunde keine wesentliche Rolle für die Gefährdung durch eine Tetanusinfektion. Alles hängt davon ab, ob überhaupt und in welcher Menge Tetanuskeime in die Wunde gelangen und welche Bedingungen sie dort für ihre Ansiedlung vorfinden. STIRNEMANN (140) berichtet, daß die Art der Eintrittspforte sich in den letzten Jahren gewandelt hat. Während in den früheren Jahrzehnten in 90% der Tetanusfälle eine typische Verletzung vorausging und die Eintrittspforte nur in ca. 10% der Fälle nicht auffindbar war, konnte in den letzten Jahren bei mehr als einem Drittel der Fälle keine Eintrittspforte gefunden werden (LANGHAMMER (74)). Nach WEISER u. BÖNTE (147) hat sich ein Wandel der Eintrittspforte, von seltenen Ausnahmen abgesehen, lediglich zwischen oberen und unteren Extremitäten ergeben.

Bei der anatomischen Verteilung der Eintrittspforte bei unseren Tetanusfällen (Tab. 6) sind die oberen Extremitäten häufiger betroffen. Untere Extremitäten und unbekannte Verletzungen sind ungefähr gleich häufig. Seltener ist der Sitz der Eintrittspforte an Rumpf, Hals und Kopfregionen.

Ein Zusammenhang der Eintrittspforte mit dem Auftreten von Blutungen ist nicht nachweisbar. ($\chi^2 = 0.67$; Fg = 4; n; s.).

Eintrittspforte	Blutungen		zusammen
	ohne	mit	
Kopf und Hals	3	1	4
Rumpf	1	0	1
Obere Extremitäten	12	6	18
Untere Extremitäten	9	5	14
unbekannt	9	4	13
zusammen	34	16	50

Tab. 6:
Blutungen nach Eintrittspforte.

b) INKUBATIONSZEIT

BILLAUELLE (9) definierte die Inkubationszeit als Zeitspanne zwischen Aufnahme der Toxinproduktion durch die Erreger und Beginn der klinischen Symptome. Diese Zeit kann nicht genau festgestellt werden (EYRICH (31)). Die Inkubationszeit wird meist als die Zeit zwischen Verletzung (Infektion) und Auftreten der ersten manifesten Krankheitssymptome bezeichnet. Während dieser Zeit keimen die Tetanussporen und Bazillen aus,

vermehrten sich und produzieren ihre Toxine. Das Toxin wird weiter zum Zentralnervensystem geleitet. Über die Ursache der Inkubationszeit haben sich verschiedene Erklärungen gebildet. Es sei in diesem Zusammenhang die Erklärung nach der Nervenwanderungstheorie kurz erwähnt. Diese erklärt die Inkubationszeit als die Zeit, welche das Toxin benötigt, um von dem Ort der Toxinproduktion bis in das Rückenmark, bei lokalem Tetanus, oder in das Gehirn, bei allgemeinem Tetanus, zu gelangen (STIRNEMANN (140)). Die Dauer der Inkubationszeit wurde lange Zeit als Kriterium für den Verlauf und die Prognose der Tetanuserkrankung gehalten (WAGNER et al. (145); HOPPE (48); STRICKER (142) u.a.). Eine kurze Inkubationszeit bedeutete eine schlechte, dagegen eine lange eine gute Prognose (WAGNER et al. (146); HOPPE (48); STRICKER (142) u.a.). Diese Verhältnisse wurden besonders bei Tetanus neonatorum beobachtet (FRIEDLANDER (35)). Meistens beträgt die Inkubationszeit 1-3 Wochen, doch werden in den Literaturen erhebliche Schwankungen angegeben. BRUCE (15) erwähnte Inkubationszeiten zwischen 23 Stunden und 230 Tagen. Über besonders kurze Inkubationszeiten von 1-2 Tagen berichtet GRUNDMANN (38). RITTER (122) beobachtete noch kürzere Inkubationszeiten von 3-4 Stunden. Nach ROSTOCK (125) und STIRNEMANN (140) sind die Fälle mit einer Inkubationszeit von weniger als 4 Tagen sehr selten und betreffen meist Laboratoriumsinfektionen oder reine Toxininfektionen.

Andererseits sind Tetanusfälle mit sehr langer Inkubationszeit beobachtet worden. Bei Tetanusfällen die über 4 Wochen Inkubationszeit haben, spricht man von Spät-Tetanus (STIRNEMANN (140)). Er scheint nicht so selten zu sein.

Bei dieser Form von Tetanus bleiben die eingedrungenen Sporen, die als solche sich verschieden lang in der Eintrittspforte aufhalten können, ohne jegliche Tätigkeit. Ohne ersichtlichen äußeren Anlaß kommt es nach geeigneter Zeit zur Auskeimung, Wachstum, Vermehrung und Giftbildung und dadurch zu manifesten, klinischen Erscheinungen. Der Verlauf ist in der überwiegenden Zahl der Fälle gutartig. Ein solcher Fall von Spättetanus mit einer Inkubationszeit von sechs Wochen ist bei einem unserer Patienten beobachtet worden. Der Verlauf war gutartig, ohne Blutungsneigung und ohne Blutungen. Nach drei Wochen stationärer Behandlung konnte die 69-jährige Patientin geheilt entlassen werden.

Die Verteilung der bei uns behandelten Fälle nach Inkubationszeit in ihrer Beziehung zum Vorliegen von Blutungen zeigt Tab. 7. Ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Faktoren ist nicht nachweisbar.

($\chi^2 = 0.71$; Fg = 2; n; s;).

Inkubationszeit	Blutungen		zusammen
	ohne	mit	
in 1 Woche	10	3	13
8 Tage - 2 Wochen	15	8	23
über 2 Wochen	3	2	5
zusammen	28	13	41 *

Tab. 7:

Blutungen nach Inkubationszeit. * 14 Fälle waren ohne Angabe des Verletzungszeitpunktes und gehen nicht in die Tab. ein.

4. VERTEILUNG DER TETANUSFÄLLE NACH JAHRESZEIT

Die Tetanuserkrankungen zeigen in den verschiedenen Jahreszeiten eine charakteristische Schwankung. Aus mehreren Beobachtungen geht hervor, daß die meisten Tetanuserkrankungen im Sommer, jedoch auch in den anderen Jahreszeiten auftreten. ZAVAZAL (154) und KOOTZ (65) fanden in der warmen Jahreszeit auch die meisten Tetanusinfektionen.

SAEGESSER (130) berichtet, daß die weitaus häufigste Zahl von Tetanusfällen in den Monaten Juni, Juli und August zur Beobachtung kamen, zur Zeit also der stärksten Tätigkeit in der Landwirtschaft.

HERWICK et al. (46) beobachtete, daß beim Meerschweinchen im Sommer vermehrte Empfindlichkeit gegenüber dem Tetanustoxin besteht. STIRNE-MANN (140) fand bei Tieren eine leicht verminderte Empfindlichkeit im Frühsommer und Herbst. In den Kriegszeiten wurde auch der Sommergipfel der Tetanuserkrankungen beobachtet (PRIBRAM (117); KÜMELL (68) u. KOOTZ (65). Ob beim Menschen eine jahreszeitliche Schwankung in der Empfindlichkeit gegenüber dem Tetanustoxin besteht, oder diese Jahresschwankung auf die in den Sommermonaten gesteigerte Bazillenaktivität und Toxinwirkung zurückzuführen ist, läßt sich schwer feststellen.

Bei unseren Tetanusfällen zeigte sich eine Häufigkeit in den Monaten Juni und Juli. In diesen zwei Monaten wurden 17 Tetanuspatienten behandelt. Bei 7 dieser Patienten traten während der Behandlung diffuse Blutungen auf. Auch im Monat November kam es zu einer leichten Zunahme der Tetanusfälle gegenüber Oktober und Dezember. (Abb. 4)

Monate	Blutungen		zusammen
	ohne	mit	
Dezember - Februar	3	0	3
März - Mai	11	4	15
Juni - August	10	10	20
September - November	10	2	12
zusammen	34	16	50

Tab. 8:

Häufigkeit der Blutungen während der vier Jahreszeiten

($\chi^2 = 5.88$).

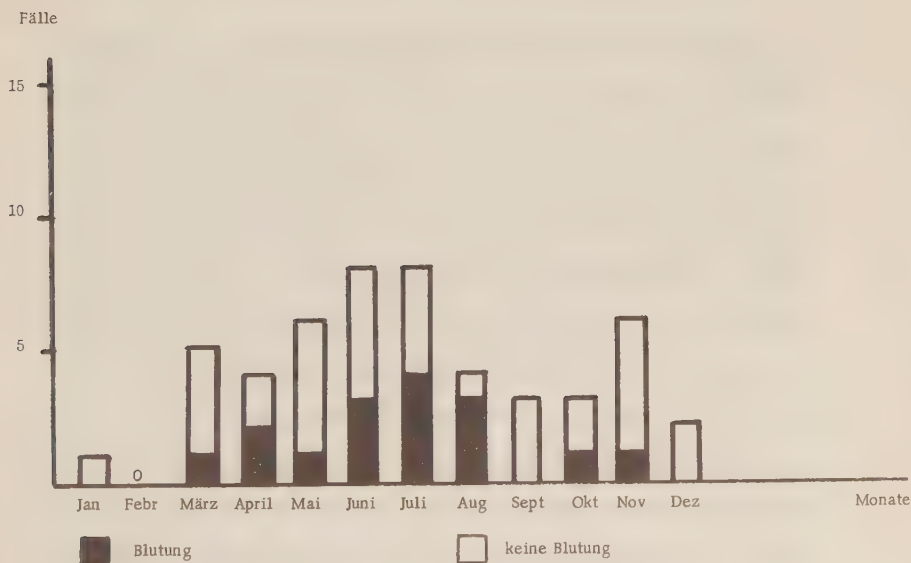


Abb. 4:

Jahreszeitliche Verteilung von 50 Tetanusfällen im Zeitabschnitt von 1963 - 1972 nach Auftreten von Blutungen.

Bei einer Gegenüberstellung der Blutungshäufigkeit in den 4 Jahreszeiten (Tab. 8: Dezember - Februar, März - Mai, Juni - August und September - November) ließ sich der höhere Anteil der Blutungen im Sommer jedoch nicht statistisch sichern ($\chi^2 = 5.88$; Fg = 3; n; s).

VINNARD (145); SAEGESEER (130); ROSTOCK (125) u.a. fanden in warmen Ländern die größte Morbidität. AXNICK u. ALEXANDER (4) haben in einer Sammelstatistik in den USA die deutliche Zunahme der Morbidität in den Südstaaten beobachtet.

5. ERKRANKUNGSSYMPTOME

Das klinische Krankheitsbild des Wundstarrkrampfes wird durch die Toxine der Tetanusbazillen, die durch eine Verletzung in das Gewebe gelangen, und nach verschieden langer Inkubationszeit hervorgerufen. Im Laufe der Jahrhunderte hat die Symptomatik des Wundstarrkrampfes keine wesentliche Veränderung erfahren. Unspezifische Allgemeinscheinungen wie Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Schlaflosigkeit mit motorischer und psychischer Unruhe, Parästhesien und Spannungsgefühl im Gesicht und in der Nähe der Verletzung liegenden Muskeln, allgemeine Reflexübererregbarkeit, vermehrtes Schwitzen, auf welches SCHMID u. MÜLLER (131) als Frühsymptom hingewiesen haben, werden als Prodromalstadium bezeichnet und bilden oft den Anfang der Tetanuserkrankung. Meist besteht das Initialsymptom des Tetanus im Auftreten einer gewissen Schluckstörung und Steifigkeit beim Mundöffnen, welches später zu einer schmerzhaften Kiefernklemme, "Trismus", führt. KLOETZEL (59) betrachtet den Trismus als konstantes Tetanussymptom. Von diesem An-

fangssymptom entwickelt sich durch tonische Krämpfe der mimischen Gesichtsmuskulatur ein fratzenhaft lächelndes Gesicht, sog. Risus sardonius. Dieses Aussehen ist charakteristisch für die Tetanuserkrankung, da es bei keiner anderen Erkrankung sonst vorkommt.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung, entweder gleichzeitig oder kurz nach diesen beiden Symptomen, entwickelt sich ein Spannungszustand der Nackenmuskulatur, welcher schnell nach abwärts auf die Rückenmuskulatur (Opsthotonus), und weiter auf die Extremitäten fortschreitet. So wird das vollausgebildete klinische Bild des Tetanus durch tonische Muskelstarre und Krämpfe charakterisiert.

Bleiben die klinischen Erscheinungen, die Krämpfe, auf einen verletzten Körperteil, wie Extremitäten oder Kopf beschränkt, (RATHCKE (118)) so spricht man von einem lokalen Tetanus. Nach BRUNNER (16) kann der lokale Tetanus auch den Rumpf befallen. Er tritt im Tierexperiment relativ häufig auf, stellt beim Menschen aber eine Rarität dar, und wird fast ausschließlich als sog. Kopftetanus, bei Eintrittspforte am Kopf, beobachtet (KUCHIER u. EISTERER (67)). Bei unseren Fällen ist diese Form von Tetanus nicht vorgekommen.

SCHUBERT (133) berichtet noch über eine leichte Form, den sog. larvierten Tetanus. Die Symptome sind uncharakteristisch und entsprechen den Zeichen des Tetanus im Prodromalstadium. Jede Steigerung der Toxinausschüttung kann zum klassischen Tetanus führen.

Die Beurteilung der Schwere der einzelnen Tetanusfälle ist von Bedeutung für die Behandlung und Prognose der Erkrankung. In der Literatur sind verschiedene Einteilungen angegeben (DEVENS u. SCHOSTOCK (27); MOLLARET (102); GRIESSER et al. (37); EYRICH (31) u.a.). Bisher konn-

te sich keine der verschiedenen Einteilungen allgemein durchsetzen.

Da die Prodromalerscheinungen der Tetanuserkrankung vielfach verkannt werden, kommen die Patienten erst dann in Behandlung, wenn sich bereits mehrere Tetanussymptome, wie schmerzhaftes Kiefernklemme, Nackensteifigkeit, u.a. bemerkbar machen oder bereits ausgebrochen sind.

Fast alle unsere Fälle zeigten bei der Aufnahme mehrere Tetanussymptome. Bei allen Patienten war bei der Aufnahme Kiefernklemme, Risus sardonicus, Nackensteifigkeit und gesteigerte allgemeine Reflexerregbarkeit vorhanden. Ein schweres Krankheitsbild wurde bei den Tetanusfällen, bei denen während der Behandlung Blutungen auftraten, beobachtet. Sie zeigten bereits bei der Aufnahme ein charakteristisches, klinisches Bild der schweren Tetanuserkrankung mit tonisch-klonischen Krampfanfällen, Atembehinderung und starkes Schwitzen.

Bei einem 30jährigen Patienten traten am Tage der stationären Aufnahme schon Magen- und Darmblutungen ein, die den Verlauf der Erkrankung ungünstig beeinflussten.

6. ART UND ZEITPUNKT DES AUFTRETENS DER BLUTUNGEN

Im Laufe der Tetanuserkrankung können, wie schon erwähnt wurde, verschiedene Komplikationen auftreten, welche das Leben des Patienten, besonders älterer Menschen, zusätzlich gefährden. Eine schwere Komplikation ist das Auftreten von Blutungen. Diese Blutungen können sich in verschiedenen Arten und zu verschiedenem Zeitpunkt während der Behandlung manifestieren. Über die Häufigkeit dieser Blutungen ist in der Literatur relativ wenig bekannt. Vereinzelt wurde über die Art

dieser Blutungen während der Behandlung des manifesten Tetanus berichtet (STIRNEMANN (140); EYRICH (31) u.a.). Eine schwere Blutung, welche für den Ausgang der Erkrankung von entscheidender Bedeutung ist, stellt die Magen-Darmblutung dar. Die Blutungen können so massiv sein, daß lebensbedrohliche Blutmengen aus dem Magen-Darm-Trakt entleert werden. Diese Magen-Darmblutungen wurden bei mehreren Tetanuspatienten während der stationären Behandlung von STIRNEMANN (140); SPIEGEL (138); CLAUBERG (19); HALMAGYI (40) u.a. beobachtet. ECKMANN (29) berichtet über eine tödliche Ulcusblutung.

Nicht nur Magen-Darmblutungen sondern auch Blutungen aus der Blase und Trachea sind als Komplikationen im Verlauf einer Tetanuserkrankung bekannt. EYRICH (31) beschrieb außer intestinalen Blutungen noch akut eintretende, massive Blasenblutungen.

Über das Auftreten von Arrosionsblutungen aus dem Tracheostoma bei schweren Tetanuserkrankten wurde mehrmals berichtet. EYRICH (31) beobachtet, daß ein Patient einer diffusen Blutung aus dem Granulationsgewebe im Bereich des Tracheostoma erlag. STIRNEMANN (140) und CLAUBERG (19) berichteten über je zwei schwere Tetanusfälle, bei denen diese Blutung als Todesursache angeschuldigt wurde. Auch tödliche Blutungen aus dem Truncusbrachiocephalicus wurden beobachtet (STIRNEMANN (140)). Bei 16 Patienten (= 32%) von 50 unserer Tetanusfälle kam es während der Tetanuserkrankung zu Blutungen. Am häufigsten traten Magen-Darmblutungen bei insgesamt 13 Patienten auf; 7 Patienten hatten nur Magen-Darmblutungen; 3 Patienten bekamen noch zusätzlich massive Blasen- und diffuse Trachealblutungen aus dem Tracheostoma; ein weiterer Patient zeigte außer Magen-Darmblutungen ausgedehnte Hämatombildung, besonders in der Umgebung der Einstichstellen der Spritzen (Tab. 9).

Patientenzahl	Art der Blutungen
7	Magen-Darmblutungen
3	Magen-Darmblutungen mit Tracheal- und Blasenblutung
2	Magen-Darmblutungen und Hämatombildung

Tab. 9:

Art der Blutungen bei unseren Tetanuspatienten.

Die Magen-Darmblutungen traten bei folgenden Patienten während der stationären Behandlung auf:

1. Eine 36jährige Frau, schwerer Tetanus. Am 12. Behandlungstag kam es zu Magen-Darmblutungen, die bis zum 18. Tag konservativ behandelt wurden. Da die Blutung sich noch verstärkte, wurde am gleichen Tag eine Laparotomie durchgeführt, welche dann die Perforation eines stark blutenden Ulcus ventriculi aufdeckte. Nach 17 Wochen stationärer Behandlung wurde die Patientin entlassen.
2. Eine 49jährige Frau, schwerer Tetanus. Bei ihr traten am 10. Behandlungstag Magen-Darmblutungen auf. Diese Blutungen wurden durch konservative Maßnahmen beherrscht. Am 34. Behandlungstag konnte die Patientin entlassen werden.
3. Ein 64jähriger Mann, schwerer Tetanus, zeigte am 2. Behandlungstag Magen-Darmblutungen, die bis zum 26. Behandlungstag konservativ behandelt wurden. Da sich die Blutungen noch verstärkten, wurde am 26. Tag eine Laparotomie durchgeführt, die ein stark blutendes Ulcus duodenie aufdeckte. Nach 46. Behandlungstagen starb der Patient infolge von Lungen- und Nierenkomplikationen.

4. Ein 54jähriger Mann, schwere Tetanuserkrankung. Bei ihm zeigten sich vom 10. Behandlungstag an Magen-Darmblutungen mit Teerstühlen, die bis zum 37. Tag konservativ behandelt wurden, dann stärker wurden, so daß man sich zur Laparotomie entschloß. Diese deckte dann ein stark blutendes Duodenalulcus auf. Nach 72 Behandlungstagen verstarb der Patient infolge Kreislaufversagens. Die durchgeführte Obduktion ergab punktförmige submuköse Blutungen und eine akute Gastritis.
5. Ein 51jähriger Mann, schwerer Tetanus. Am 6. Behandlungstag traten akut starke Magen-Darmblutungen auf, die durch konservative Maßnahmen nicht beherrscht werden konnten. Die durchgeführte Laparotomie zeigte die Blutungsquelle aus der Art. gastroduodinalis. Nach 10 Tagen stationärer Behandlung verstarb der Patient infolge Anurie.
6. Ein 12 1/2 jähriges Kind, schwere Tetanuserkrankung. Am 17. Behandlungstag setzte es leicht blutige Stühle ab, die nach Bluttransfusionen nicht mehr beobachtet werden konnten. Nach 64 Tagen stationärer Behandlung konnte der Junge nach Hause entlassen werden.
7. Ein 71jähriger Mann, schwerer Tetanus, setzte am 16. Behandlungstag erstmalig Teerstühle ab. Am nächsten Tag trat eine Magenblutung auf, so daß durch die Magensonde frisches Blut abließ. Diese Blutung konnte nicht vollständig durch konservative Maßnahmen beherrscht werden. Am 25. Behandlungstag starb der Patient an Herz-Kreislaufversagen.
8. Ein 30jähriger Mann, schwerer Tetanus. Am Aufnahmetag bestanden bei dem Patienten Magen-Darmblutungen mit Tracheal- und Blasenblutungen. Außerdem zeigte er Blutungsneigung (nach Injektionen traten Nachblutungen auf). Da die Magen-Darmblutung im weiteren Verlauf nicht konservativ beherrscht werden konnte, wurde am 26. Behandlungstag eine Laparotomie durchgeführt, die einen perforierten blutenden Ulcus ventriculi als Blutungsquelle aufdeckte. Am

33. Behandlungstag traten erneut Tracheal- und Blasenblutungen auf. Am 34. Behandlungstag verstarb der Patient an Herzstillstand und Anurie.

Die Obduktion zeigte flächenhafte leptomeningeale Blutungen über dem Großhirn und besonders an der Hirnbasis, außerdem subpleurale Blutungen im Bereich beider Unterlappen der Lunge und petechiale Blutungen im Bereich beider Ureteren und der Harnblasenschleimhaut.

9. Ein 32jähriger Mann, schwerer Tetanus. Schon am 2. Behandlungstag traten akute Darm-Magenblutungen auf, welche durch konservative Maßnahmen beherrscht wurden. Vom 23. Tag an wurden noch Tracheal- und Blasenblutungen beobachtet. Gleichzeitig kam es wieder zur starken Magen-Darmblutung. Nach Gaben von Hämostyptica und mehreren Bluttransfusionen kamen die Blutungen zum Stillstand. Im weiteren Verlauf trat durch Herzstillstand der Exitus ein.

10. Ein 58jähriger Mann bekam in der Aufwachphase, am 30. Behandlungstag eine Magen-Darmblutung. Am nächsten Tage traten noch Blasen- und Trachealblutungen auf, welche den Allgemeinzustand des Patienten verschlechterten, so daß nach 40 Tagen stationärer Behandlung der Patient an Anurie und Herz-Kreislaufversagen verstarb. Bei der Obduktion fand sich ein pfenniggroßes Duodenalulcus, Magenschleimhauterosionen, petechiale Blutungen in der Dünn- und Dickdarmschleimhaut. Außerdem wurde ca. 500 ml hämatinisiertes und frisches Blut im Magen-Darm-Trakt festgestellt. Im Nierenbecken und Harnblase zeigte sich fleckenförmige Schleimhautblutungen. In der Harnblase fand sich noch ca. 500 ml frisches Blut.

11. Ein 39jähriger Mann, schwerer Tetanus. Am 17. Behandlungstag traten Blutungen aus dem Rectum auf. Außerdem wurden kleinere Hämatome um die Einstichstellen der Injektionsnadeln beobachtet. Am gleichen Tage setzte der Patient Teerstühle ab. Am 37. und 38. Tag kam es zu weiteren Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt. Die Entfernung einer Borke an der Unterlippe verursachte eine starke Blutung aus der kleinen Wunde. Die Blutungen konnten konservativ behandelt werden, so daß nach 55 Behandlungstagen der Patient entlassen werden konnte.

12. Eine 69jährige Frau, schwere Tetanuserkrankung. Bei ihr traten am 19. Behandlungstag Blutungen auf, die im Laufe der Erkrankung trotz konservativer Maßnahmen stärker wurden. Diese persistierende Blutung machte am 37. Tag eine Laparotomie notwendig, die ein stark blutendes Duodenalulcus aufdeckte. Außerdem zeigte die Patientin am 37. Behandlungstag an mehreren Körperstellen petechiale Blutungen. Nach 39 Behandlungstagen verstarb die Patientin an Herzstillstand.

Die durchgeführte Obduktion zeigte eine kirschgroße Kugelblutung im Bereich des Hypothalamus, disseminierte Blutungen in der Pons cerebri und der Medulla oblongata. Außerdem fanden sich punktförmige subendokardiale Blutungen in beiden Herzventrikeln. In der Harnblase zeigten sich submuköse Blutungen.

13. Eine 59jährige Frau, schwere Tetanuserkrankung. Bei ihr traten am 19. Behandlungstag plötzlich starke Hämorrhoidalblutungen auf, die konservativ behandelt wurden. Am 32. Behandlungstag konnte die Patientin nach Hause entlassen werden.

Harnblasenblutungen kamen noch bei 2 Patienten während der Erkrankung vor:

14. Ein 60jähriger Mann, schwerer Tetanus. Bei ihm trat am 16. Behandlungstag massive Blasenblutung auf, die durch konservative Maßnahmen beherrscht wurde.

Der Patient kam am 36. Behandlungstag ad exitum durch plötzlichen Herzstillstand.

15. Eine 72jährige Frau, schwere Tetanuserkrankung. Am 31. Behandlungstag kam es zur Blasenblutung. Nach 4 Tagen kam die Patientin durch weitere Komplikationen ad exitum.

Die durchgeführte Obduktion zeigte teils petechiale, teils flächenhafte Blutungen über sämtliche Lungenlappen. Im Fundus ventriculi und im Dünndarm fanden sich petechiale submuköse Blutungen. In der Harnblase wurde eine hämorrhagische Zystitis festgestellt.

16. Eine 70jährige Frau, schwere Tetanuserkrankung. Bei ihr wurden im Laufe der Erkrankung mehrere Hämatome besonders um die Einstichstelle der Injektionsnadeln beobachtet. Die Patientin kam durch Bronchopneumonie und Herzstillstand am 16. Behandlungstag ad exitum.

Die Obduktion ergab ausgedehnte Blutungen im Muskulus iliopsoas beiderseits sowie im rechten Muskulus rectus Blutungen im linken Nierenkapselfettgewebe, punktförmige Schleimhautblutungen im Zungengrund und ebenso punktförmige Schleimhautblutungen in den Nierenbecken.

Tab. 10 zeigt die Art und den Zeitpunkt der Blutungen ihrer Häufigkeit nach, welche bei unseren Tetanusfällen während der Behandlung aufgetreten sind.

7. URSACHEN DER BLUTUNGEN

Wie aus Tab. 10 zu ersehen ist, traten bei 12 Patienten Magen-Darmblutungen auf.

Über die Entstehung dieser Blutungen wurde von mehreren Autoren berichtet. STIRNEMANN (140) beobachtet, daß es während der Curaretherapie des Tetanuspatienten durch intravenöse Ernährung in Form von Infusionen und Transfusionen zu einer Reihe von akuten peptischen Ulcera in Magen und Duodenum mit Blutungen und Perforationen kam. Bei 6 von 9 Patienten, die keine Ulcusanamnese hatten, kam es ohne perorale Ernährung auch zu diesen Komplikationen. ECKMANN (29) betrachtet die Entstehung dieser Magen-Darmulcera als nicht zufällig, da PELLOJA (114) den Nachweis erbrachte, daß das Tetanospasmin, der hauptsächlich pathogenetische Anteil des Tetanustoxins, Magengeschwüre hervorruft.

Art der Blutung	Fall- Nr.	Alter	Ge- schlecht	Tag der Be- handlung	Ausgang
Magen=Darm	1	36	weibl.	12	überlebt
	2	49	weibl.	10	überlebt
	3	64	männl.	26	verstorben
	4	13	männl.	11	überlebt
	5	71	männl.	15	verstorben
	6	54	männl.	23	verstorben
	7	51	männl.	6	verstorben
Magen=Darm , Trachea und Blase	1	30	männl.	1	verstorben
	2	58	männl.	30	verstorben
	3	32	männl.	3	verstorben
Magen=Darm und Hämatome	1	36	männl.	17	überlebt
Magen=Darm und Petechien	1	69	weibl.	14	verstorben
Blase	1	67	männl.	16	verstorben
	2	72	weibl.	38	verstorben
Hämatome	1	70	weibl.	16	verstorben
Hämorrhoiden	1	58	weibl.	19	überlebt

Tab. 10:

Art und Zeitpunkt der Blutungen, welche bei 16 Tetanuspatienten während der Erkrankung auftraten, sowie Alter, Geschlecht und Ausgang der Erkrankung.

HALMAGYI (40) berichtet, daß Gefäßschädigungen durch Endotoxine der Tetanusbazillen mit hinzukommenden leichten hypoämischen Zuständen, seien sie auch nur für Minuten vorhanden, mit Blutungen im Magen-Darm-Trakt und im Myokard verbunden sind.

Die Schleimhautschädigungen der Harnblase, besonders bei liegendem Blasenkatheter, führen zu akut eintretenden, massiven Blasenblutungen.

Außer diesen erwähnten Blutungen zeigen die Tetanuskranken noch Blutungsneigung (EYRICH (31)). WEISER u. BONTE (147) berichteten, daß außer diesen anderen Komplikationen im Laufe der Erkrankung, noch capilläre Blutungen festgestellt werden. Auch petechiale Blutungen sind mehrmals bei Tetanuserkrankungen vorgekommen (RUILE u. SALZMANN (128)).

II. GERINNUNGSANALYTISCHE LABORUNTERSUCHUNGEN UND FALLBESCHREIBUNGEN

Fast bei jedem Tetanuspatienten werden bei der Aufnahme routinemäßig Gerinnungsuntersuchungen durchgeführt.

Die Laboruntersuchungen, die uns in dieser Arbeit interessieren und eine Beziehung zu den während der Erkrankung auftretenden Komplikationen, wie Blutungen und Blutungsneigung, haben, sind die Thrombozytenzahl und die Thromboplastinzeit (Quickwert).

Um eine Vergleichsmöglichkeit zu haben, zwischen den Patienten, bei denen Blutungen oder Blutungsneigungen aufgetreten sind und zwischen denen, die diese Komplikationen im Laufe der Erkrankung nicht zeigten,

wurden die Tetanusfälle in zwei Gruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe umfaßt 34 Patienten, bei denen die Erkrankung ohne Blutungskomplikationen verlief.

In der zweiten Gruppe sind 16 Patienten, bei denen diese Blutungen und Blutungsneigungen auftraten.

Aus den Krankenblättern wurde für jeden Patienten die Thrombozytenzahl und die Thromboplastinzeit ermittelt. Die Tabellen 11-14 zeigen die Thrombozytenzahl und den Quickwert, die bei den Laboruntersuchungen bei jedem Patienten am Tage der stationären Aufnahme, als auch im Laufe der Behandlung, sowie kurz vor der Entlassung bzw. vor dem Exitus bestimmt wurden.

Für den Wert während der Behandlung wurde bei den Fällen mit Blutungen ein Wert ausgewählt, der während der Blutung erhoben wurde. Bei den übrigen Fällen wurde der Wert gewählt, der etwa um die Mitte der Behandlungszeit erhoben war (s. Abb. 5).

Abb. 5 zeigt den Mittelwert der Thrombozytenzahlen bei der Aufnahme der Fälle mit und ohne Blutung. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen läßt sich nicht nachweisen ($T = 0.85$; $Fg = 43$; n ; s). Auch während der Behandlung läßt die Thrombozytenzahl noch keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Blutungsneigung erkennen, wie aus Abb. 6 hervorgeht ($T = 0.95$; $Fg = 39$; n ; s).

Aus Abb. 7 wird jedoch deutlich, daß bei Entlassung bzw. vor dem Exitus die Thrombozytenzahl der Fälle mit Blutungen deutlich unter die der ohne Blutungen abgesunken ist ($T = 2.76$; $Fg 43$; $P 0.01$).

Fall	Alter	Geschlecht	Thrombozytenzahl mm ³			Ausgang
			I.	II.	III.	
1	24	männl.	76000			geheilt
2	63	weibl.			138000	geheilt
3	65	weibl.	183000		215000	geheilt
4	40	weibl.	377000	198000	219000	geheilt
5	59	weibl.	172000	77000		geheilt
6	64	weibl.	194000	110000	118000	geheilt
7	34	männl.	138000	91000	128000	geheilt
8	11	männl.	243000	127000	227000	geheilt
9	54	weibl.	228000	145000	174000	geheilt
10	38	weibl.	692000	259000	253000	geheilt
11	61	männl.	236000		190000	geheilt
12	3	männl.			254000	geheilt
13	63	weibl.	267000	130000	204000	geheilt
14	63	weibl.	195000	55000	243000	geheilt
15	68	männl.	131000	69000	246000	geheilt
16	64	weibl.	126000	105000	162000	geheilt
17	18	weibl.	206000	87000	269000	geheilt
18	16	männl.			146000	geheilt
19	59	männl.	187000	114000	275000	geheilt
20	13	männl.	180000	29000	122000	geheilt
21	65	weibl.	118000	124000	116000	geheilt
22	68	weibl.	113000	60000	132000	geheilt
23	56	weibl.	191000	139000	184000	geheilt
24	64	weibl.	75000	95000	92000	geheilt
25	69	weibl.	156000			geheilt
26	20	männl.	112000	112000	296000	geheilt
27	58	weibl.	142000	112000	278000	geheilt
28	8	männl.	229000	68000	244000	geheilt
29	28	weibl.	163000	151000	192000	geheilt
30	30	männl.	191000			geheilt
31	66	weibl.	176000	104000	118000	gestorben
32	12	männl.	159000	112000	119000	gestorben
33	63	männl.	82000	26000	22000	gestorben
34	49	männl.	133000	89000	27000	gestorben

Tab. 11:

Thrombozytenzahl der Tetanuspatienten, die im Laufe der Behandlung keine Blutungskomplikationen zeigten.

I. Am Aufnahmetag oder einige Tage später.

II. Im Laufe der Erkrankung.

III. Bei der letzten Laboruntersuchung.

Fall	Alter	Geschlecht	Thrombozytenzahl mm ³			Ausgang
			I.	II.	III.	
1	36	weibl.	94000	131000	108000	geheilt
2	36	männl.	150000	83000	134000	geheilt
3	49	weibl.	250000	370000	273000	geheilt
4	13	männl.		151000		geheilt
5	30	männl.		163000	120000	gestorben
6	64	männl.	203000	108000	17000	gestorben
7	70	weibl.	122000	135000	126000	gestorben
8	60	männl.	165000	165000	192000	gestorben
9	71	männl.	171000	186000	208000	gestorben
10	54	männl.	160000	82000	148000	gestorben
11	69	weibl.	142000	89000	10000	gestorben
12	51	männl.	193000	86000	112000	gestorben
13	58	männl.	112000	19000	18000	gestorben
14	32	männl.	145000	49000	23000	gestorben
15	58	weibl.	198000	198000	190000	gestorben
16	72	weibl.	180000	30000	33000	gestorben

Tab. 12

Tab. 12:

Thrombozytenzahl der Tetanuspatienten, bei denen im Laufe der Behandlung Blutungen auftraten.

I. Am Aufnahmetag oder einige Tage später.

II. Im Laufe der Erkrankung.

III. Bei der letzten Laboruntersuchung.

Thrombozytenzahl
in 1000

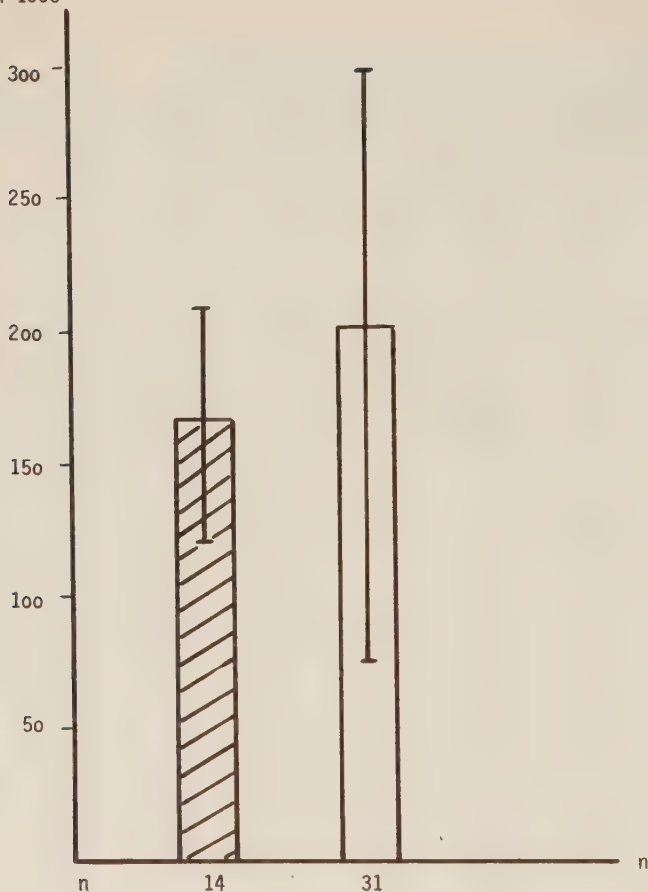


Abb. 5: Mittelwerte ($\bar{x}$) und einfache Standardabweichung (S) der Thrombozytenzahl bei Fällen mit und ohne Blutungen bei der stationären Aufnahme.



= Fälle mit Blutungen

$$S_1 = 40.7966$$

$$\bar{x}_1 = 163.2142$$



= Fälle ohne Blutungen

$$S_1 = 111.8809$$

$$\bar{x}_1 = 189.3870$$

Thrombozytenzahl
in 1000

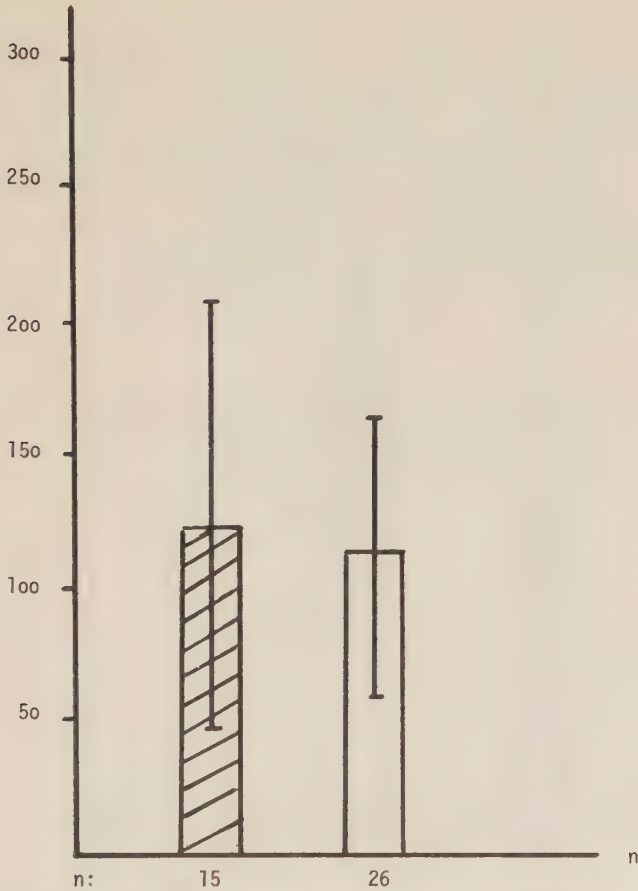


Abb. 6: Mittelwerte ($\bar{x}$) und einfache Standardabweichung (S) der Thrombozytenzahl bei Fällen mit und ohne Blutungen im Laufe der Behandlung.



= Fälle mit Blutungen

$$S_1 = 86.5485$$

$$\bar{x}_1 = 127.2666$$



= Fälle ohne Blutungen

$$S_1 = 48.8667$$

$$\bar{x}_1 = 107.2307$$

Thrombozytenzahl
in 1000

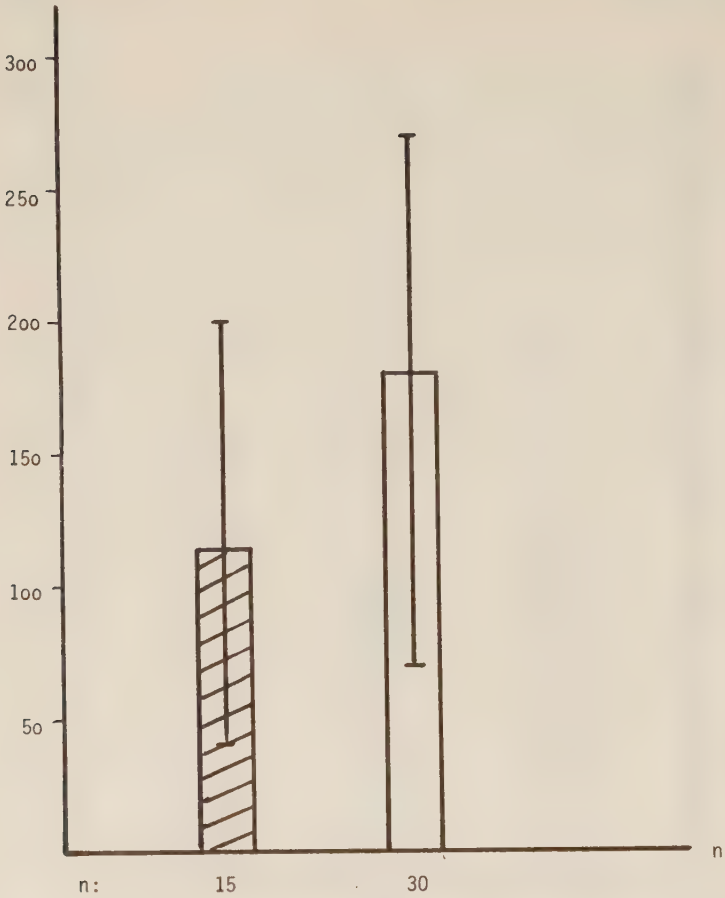


Abb. 7: Mittelwerte ($\bar{x}$) und einfache Standardabweichung (S_1) der Thrombozytenzahl bei Fällen mit und ohne Blutungen bei der Entlassung bzw. kurz vor Exitus.



= Fälle mit Blutungen

$$S_1 = 81.115$$

$$\bar{x}_1 = 114.373$$



= Fälle ohne Blutungen

$$S_1 = 72.467$$

$$\bar{x}_1 = 180.100$$

Die gleiche Beobachtung gilt für den Quickwert: Zu Behandlungsbeginn und auch noch kurz nach Auftreten der Blutung liegt der Quickwert bei der Gruppe mit und ohne Blutung etwa gleich hoch (Abb. 8: $T = 0.78$; $Fg = 40$; n ; s ; und Abb. 9: $T = 0.95$; $Fg = 41$; n ; s), während er bei Entlassung bzw. kurz vor dem Exitus in der Blutungsgruppe signifikant unter dem der Kontrolle liegt (Abb. 10: $T = 2.47$; $Fg = 42$; $P = 0.05$).

Fall	Alter	Geschlecht	QUICKWERT %			Ausgang
			I	II	III	
1	36	weibl.		68		geheilt
2	36	männl.		70	51	geheilt
3	49	weibl.	45	75	60	geheilt
4	13	männl.		27		geheilt
5	58	weibl.	90	75	75	geheilt
6	30	männl.	96	73	55	gestorben
7	64	männl.	63	75	50	gestorben
8	70	weibl.	90	90	81	gestorben
9	60	männl.	54	54	47	gestorben
10	71	männl.	94	100	24	gestorben
11	54	männl.	69	58	41	gestorben
12	69	weibl.	100	61	55	gestorben
13	51	männl.	100	32	27	gestorben
14	58	männl.	100	66	100	gestorben
15	32	männl.	100	46	49	gestorben
16	72	weibl.	100	75	67	gestorben

Tab. 13

Tab. 13:

Quickwert der Tetanuspatienten, bei denen im Laufe der Behandlung Blutungen aufgetreten sind.

- I. Am Aufnahmetag oder einige Tage später.
- II. Im Laufe der Behandlung (bei Blutungen).
- III. Bei der letzten Laboruntersuchung.

Fall	Alter	Geschlecht	Quickwert %			Ausgang
			I.	II.	III.	
1	24	männl.	68	76	100	geheilt
2	63	weibl.		69	94	geheilt
3	24	weibl.				geheilt
4	40	weibl.	76			geheilt
5	59	männl.			82	geheilt
6	64	weibl.				geheilt
7	34	männl.	100	68	88	geheilt
8	11	männl.	30	58	26	geheilt
9	54	weibl.	55	48	41	geheilt
10	38	weibl.	50	76	44	geheilt
11	61	männl.	50		46	geheilt
12	3	männl.				geheilt
13	63	weibl.	100	80	88	geheilt
14	63	weibl.	88	100	100	geheilt
15	68	weibl.	75	100	100	geheilt
16	64	weibl.	100	100	53	geheilt
17	18	weibl.	100	100	64	geheilt
18	16	männl.			68	geheilt
19	59	männl.	75	59	19	geheilt
20	13	männl.	50	64	89	geheilt
21	65	weibl.	58	37	33	geheilt
22	68	weibl.	63	100	69	geheilt
23	56	weibl.	100	100	100	geheilt
24	64	weibl.	100	100	100	geheilt
25	69	weibl.	100	100	100	geheilt
26	20	männl.	100	23	84	geheilt
27	58	weibl.	100	100	59	geheilt
28	8	männl.	100	54	100	geheilt
29	28	weibl.	100	100	100	geheilt
30	30	männl.	72	49	67	geheilt
31	66	weibl.	69	100	100	gestorben
32	12	männl.	75	68	100	gestorben
33	63	männl.	79	75	100	gestorben
34	49	männl.	89	50	50	gestorben

Tab. 14:

Tab. 14:

Quickwert der Tetanuspatienten die im Laufe der Behandlung keine Blutungskomplikationen zeigten.

I. Am Aufnahmetag oder einige Tager später.

II. Im Laufe der Behandlung.

III. Bei der letzten Laboruntersuchung.

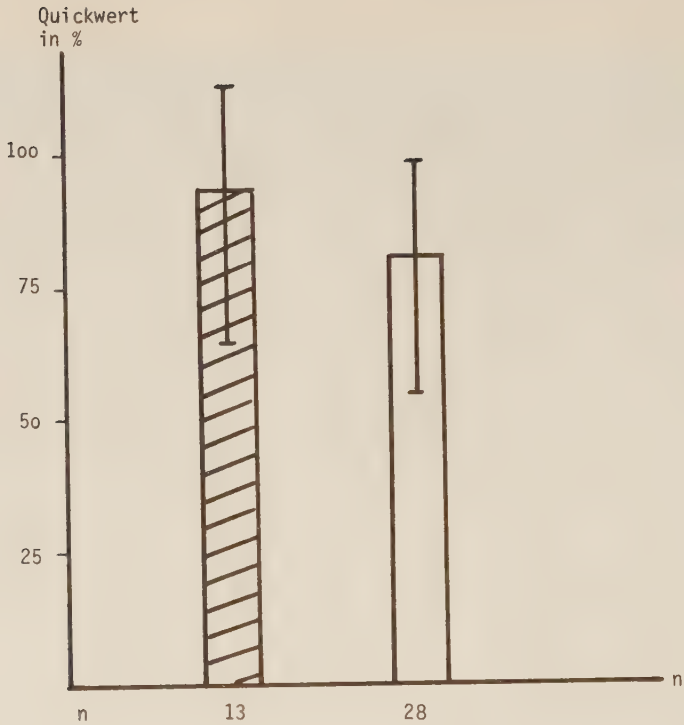


Abb. 8: Mittelwerte ($\bar{x}$) und einfache Standardabweichung (S_1).
Quickwerte bei Fällen mit und ohne Blutungen bei
stationärer Aufnahme.



= Fälle mit Blutungen

$$S_1 = 19.741$$

$$\bar{x}_1 = 84.692$$



= Fälle ohne Blutungen

$$S_1 = 20.684$$

$$\bar{x}_1 = 79.357$$

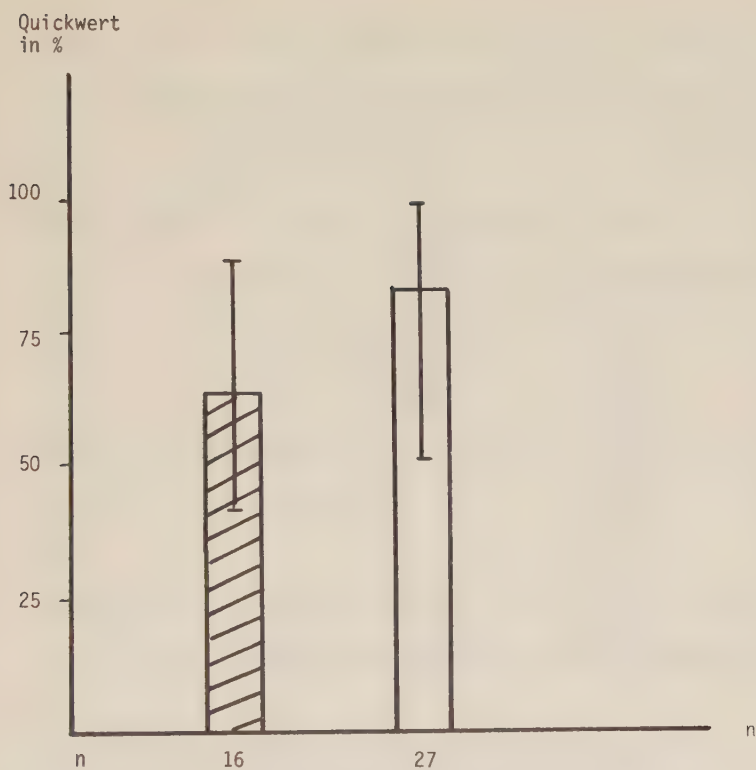


Abb. 9: Mittelwerte ($\bar{x}$) und einfache Standardabweichung (S) der Quickwerte bei Fällen mit und ohne Blutungen im Laufe der Behandlung



= Fälle mit Blutungen

$$S_1 = 19.0278$$

$$\bar{x}_1 = 65.3125$$



= Fälle ohne Blutungen

$$S_2 = 23.4440$$

$$\bar{x}_2 = 76.6740$$

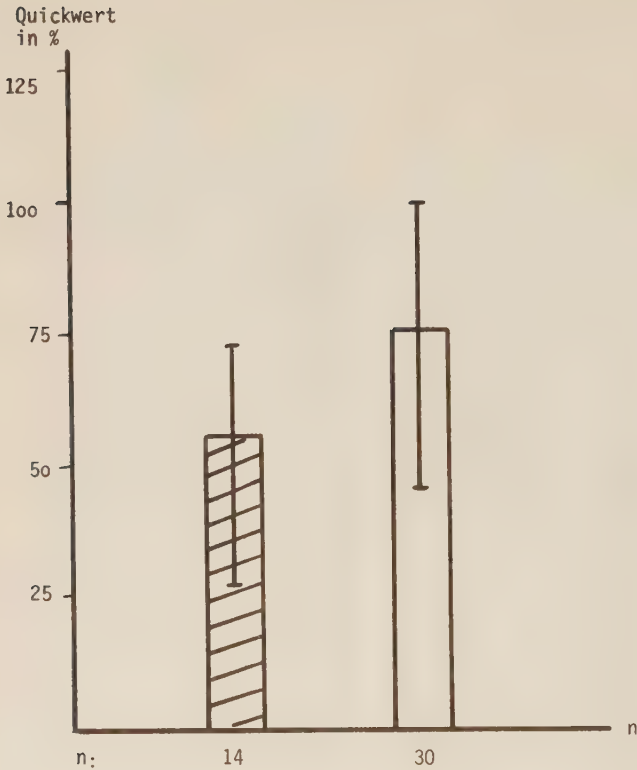


Abb. 10: Mittelwerte ($\bar{x}$) und einfache Standardabweichung (S_1) der Quickwerte bei Fällen mit und ohne Blutungen bei der Entlassung bzw. kurz vor dem Exitus.



= Fälle mit Blutungen

$$S_1 = 20.270$$

$$\bar{x}_1 = 55.857$$



= Fälle ohne Blutungen

$$S_1 = 26.151$$

$$\bar{x}_1 = 75.433$$

Aufgrund der Schwere der Blutungen wurden bei 11 von 16 Patienten blutgerinnungsanalytische Untersuchungen im Gerinnungslabor der I. Med. Klinik durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden bei einzelnen Patienten im Laufe der Erkrankung mehrmals wiederholt. Wegen der zu geringen Fallzahl sollen diese Gerinnungswerte nicht statistisch ausgewertet werden, sondern die 11 Fälle werden lediglich kasuistisch behandelt. In der gleichen Weise werden die 5 übrigen Fälle mit Blutungen noch einmal einzeln dargestellt.

Tetanusfälle, bei denen aufgrund der Schwere der Blutungen Blutgerinnungsanalysen durchgeführt wurden:

Fall 1:

Eine 36jährige Frau, stationäre Aufnahme am 24.8.1962 wegen schweren Tetanus. Thrombozytenzahl am 10. Tag der stationären Behandlung: 94000 mm^3 .

Am 12. Tag der Behandlung traten Magen-Darmblutungen auf. Die Blutgerinnungsanalyse, die am 13. Tag der Behandlung durchgeführt wurde, zeigte bis auf eine leicht erniedrigte Thrombozytenzahl (131000 mm^3) alle anderen Untersuchungen im Normalbereich.

Kritische Stellungnahme: Die leicht erniedrigte Thrombozytenzahl dürfte allein kein Grund zu den Magen-Darmblutungen abgeben. Möglicherweise kann es sich um eine infektiös toxische Gefäßschädigung handeln, wofür aber nach den entsprechenden Untersuchungen, Blutungszeit, Gefäßfragilität, kein sicherer objektiver Hinweis besteht.

Therapeutisch wurden sogenannte gefäßabdichtende Mittel wie Vit.C und Rutinpräparate gegeben.

Die Magen-Darmblutung hat trotz der konservativen Therapie weiter bestanden. Die am 18. Tag der stationären Behandlung durchgeführte Laparotomie deckte die Perforation eines Ulcus ventriculi auf.

Im weiteren Verlauf verbesserte sich der Zustand der Kranken, so daß nach 17 Wochen Behandlung die Patientin entlassen werden konnte.

Letzte Thrombozytenzahl: 108900 mm^3 .

Fall 2:

Ein 39jähriger Mann bot bei der stationären Aufnahme das Bild eines generalisierten Tetanus. Die Thrombozytenzahl bei der Aufnahme: 150000 mm^3 .

Am 17. Tag der Behandlung traten Blutungen aus dem Rectum auf. Es wurde weiter beobachtet, daß sich kleinere Hämatome um die Einstichstelle der Injektionsnadeln bildeten. Der Patient setzte an diesem Tage Teerstühle ab. Die am 19. Behandlungstag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse zeigte verlängerte Blutungszeit, erniedrigte Thrombozytenzahl, (83000 mm^3), stark verlängerten Kochsalz-Toleranztest, pathologischen Prothrombinverbrauchtest, gering verlängerte Thrombusbildungszeit und Reaktionszeit sowie erniedrigte max. Thrombuselastizität im Thrombelastogramm, erniedrigten Fibrinogen-Wert, stark verlängerte Thrombinzeit, gestörte Retraktion und verkürzte Euglobulin-Lysezeit.

Kritische Stellungnahme: Die pathologisch veränderte Gerinnungsanalyse läßt den Schluß auf das Vorliegen einer komplexen Koagulopathie zu. Dabei stehen thrombopenische Zeichen, Hinweise auf eine gesteigerte Fibrinolyse und Hinweise auf das Vorliegen eines heparinartigen Hemmkörpers im Vordergrund der Befunde.

Ursächlich käme am ehesten der seltene Befund einer durch reichlich

Lipoidinfusionen hervorgerufene Zustand einer "Verbrauchskoagulopathie" in Frage.

Therapeutisch wären daher i.v. Gaben von Protaminsulfat, Fibrinogen Infusionen und 2-6 g Epsilon-Aminocaprönsäure.

Je nach klinischer Situation wurden Kontrolluntersuchungen empfehlenswert.

Am 39. Behandlungstag wurde eine zweite Blutgerinnungsanalyse durchgeführt, da der Patient am Tage vorher erneut Magen-Darmblutungen bekam (Kunststoffsonde). Er zeigte außerdem eine stark blutende Wunde an der Unterlippe nach Entfernung einer Borke.

Diese Blutgerinnungsanalyse zeigte gegenüber der vorigen eine deutliche Besserung der Befunde, obwohl Thrombozytenzahl (134000 mm^3), Thromboplastinzeit, Kochsalz-Toleranztest, Prothrombinverbrauch, Reaktionszeit, Thrombusbildungszeit und max. Thrombuselastizität noch weiterhin pathologisch verändert waren. Ebenso war die Thrombinzeit weiterhin verlängert.

Kritische Bemerkungen: Am ehesten läßt sich die Gerinnungsstörung unter Berücksichtigung der Vorbefunde und des therapeutischen Effekts mit Protaminsulfat auf eine Antithrombinvermehrung zurückzuführen.

Als Ursache ist eine länger dauernde parenterale Fettzufuhr wahrscheinlich (WITTE (151)).

Therapeutisch wurde eine Ampulle Protaminsulfat i.v., 2-3 g Epsilon-Aminocaprönsäure i.v. (Epsikapron) gegeben. Die Blutung an der Lippe wurde mit Topostasin und Suprarenin getränkten Tupfers mit einer Drucktamponade behandelt.

Im weiteren Verlauf hat sich der Allgemeinzustand des Patienten verbessert. Eine am 46. Behandlungstag durchgeführte 3. Blutgerinnungs-

analyse zeigte gegenüber den vorigen Befunden eine Besserung vor allem der Thrombinzeit, die jetzt im Normbereich lag, so daß eine weitere Therapie nicht mehr angezeigt war.

Nach 8 Wochen wurde der Patient aus der stationären Behandlung bei gutem Allgemeinzustand entlassen.

Letzte Thrombozytenzahl: 150000 mm³. Quickwert: 70%.

Fall 3:

Ein 30jähriger Mann kam mit schwerer Tetanuserkrankung zur klinischen Behandlung. Bereits bei der Aufnahme am 15.8.1964 zeigte der Patient Blutungen aus Magen, Blase und Trachea. Außerdem traten geringe Nachblutungen nach den Injektionen auf.

Die am 4. Behandlungstag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse zeigte außer einer deutlich verlängerten Blutgerinnungszeit und einen pathologischen Kochsalz-Toleranztest keine pathologischen Befunde.

Kritische Bemerkungen: Es liegen somit Zeichen einer leichtgradigen Blutgerinnungsstörung vor, eine Kontrolluntersuchung, je nach klinischer Situation, ist angezeigt.

Therapeutisch wurde Tachostyptan-Injektionen i.v. und Cohnfraktion I gegeben.

Am 26. Behandlungstag wurde eine Blutgerinnungsanalyse durchgeführt, aus der zu ersehen war, daß es in der Zwischenzeit zu keiner wesentlichen Änderung des Blutgerinnungsstatus gekommen war. Es fielen weiterhin eine deutlich verlängerte Gerinnungszeit, sowie ein pathologischer Kochsalz-Toleranztest und eine geringe pathologische Thromboplastinzeit auf.

Die erniedrigte Thrombozytenzahl und das pathologische Thromboelasto-

gramm sind wahrscheinlich toxischer Natur. Eine Blutungssteigerung infolge Fibrinogenopenie oder Faktorenmangel konnte ausgeschlossen werden. Als weitere Therapie wurden Epicapron, Tachostyptan und Vit. K. gegeben. Im weiteren Verlauf war auf Grund des klinischen Befundes eine Laparotomie notwendig, die dann am 26. Behandlungstag durchgeführt wurde. Es zeigte sich ein perforierter Ulcus ventriculi.

Am 33. Behandlungstag wurde erneut auf Grund der weiter bestehenden Tracheal- und Blasenblutung eine Blutgerinnungsanalyse durchgeführt. Bei dieser Untersuchung kam es zu einer geringen Besserung der Gerinnungszeit, jedoch fanden sich deutliche pathologische Werte beim Kochsalz-Toleranztest, der Thrombinzeit, der Recalzifizierungszeit und der Thromboplastinzeit.

Auffällig war weiterhin eine deutliche pathologische Thrombuselastizität bei geringer pathologischer Thrombusbildungszeit, Reaktionszeit im Thrombelastogramm, Faktoren und Fibrinogenspiegel sind normal.

Nach diesen Befunden muß an eine Störung des Thrombozytensystems gedacht werden. Die weitere Behandlung wurde mit Frischblut und Thrombozyten-Konzentration durchgeführt.

Der weitere Verlauf war durch zunehmende Herzinsuffizienz kompliziert. Am 34. Behandlungstag kam es zum Exitus letalis durch Herzstillstand und Anurie.

Letzte Laboruntersuchung: Thrombozytenzahl: 197000 mm^3 . Quickwert: 41%.

Fall 4:

Eine 49jährige Frau kam am 3.6.1966 zur stationären Behandlung. Bei der Aufnahme bot die Patientin das Bild einer schweren Tetanuserkrankung. Die am 3. Behandlungstag durchgeführte Laboruntersuchung zeigte: Thrombozytenzahl: 250000 mm^3 ; Quickwert: 45%.

Im Laufe der Erkrankung traten am 10. Behandlungstag schwache Magen-Darmblutungen auf. Die am gleichen Tag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse deckte einen sehr hohen Fibrinogenwert auf. Die übrigen Befunde lagen im Normbereich.

Kritische Bemerkungen: Der sehr hohe Fibrinogenwert, wie er bei akuten, schweren Entzündungen beobachtet wird; die übrigen Befunde gaben keinen Hinweis für eine plasmatisch oder thrombozytär bedingte Blutgerinnungsstörung.

Die Behandlung dieser Blutungen wurde mit Frischblut-Transfusionen, Konaktion und Vit. C mit Erfolg durchgeführt.

Im weiteren Verlauf zeigte die Patientin eine zunehmende Besserung, so daß sie nach 34 Tagen stationärer Behandlung in gutem Allgemeinzustand nach Hause entlassen werden konnte.

Die letzten Laboruntersuchung, 3 Tage vor der Entlassung, zeigte: Thrombozytenzahl: 273000 mm^3 ; Quickwert: 60%.

Fall 5:

Ein 64jähriger Mann, vorzeitige Invalidisierung wegen Silikose der Lunge, kam am 2.7.1966 mit typischen Symptomen einer schweren Tetanuserkrankung zur klinischen Behandlung. Die Laboruntersuchungen am Aufnahmetag ergaben: Thrombozytenzahl: 203000 mm^3 ; Quickwert: 48%.

Schon am 2. Behandlungstag traten Magen-Darmblutungen auf, die sich trotz konservativer Maßnahmen, Frischblut- und Plasmatransfusionen, im Laufe der Behandlung verstärkten. Die am 4. Behandlungstag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse zeigte eine herabgesetzte Thrombozytenzahl (108000 mm^3) und leicht gestörte Retraktion.

Kritische Bemerkung: Es handelt sich somit um eine leichtgradige thrombozytopenische Blutgerinnungsstörung, die jedoch kaum Anlaß zu Spontanblutungen geben dürfte. Im Zusammenhang mit lokalen Gewebdefekten wäre jedoch eine gesteigerte Blutungsneigung in solchen Gebieten durch die Thrombozytopenie zu erklären.

Die Zunahme der Magen-Darmblutungen im weiteren Verlauf der Erkrankung und das klinische Bild, machten eine Laparotomie am 26. Behandlungstag notwendig. Nach Übernähen eines Ulcus duodenie wurden diese Blutungen nicht mehr beobachtet. Der Zustand des Patienten hatte sich jedoch durch das Auftreten weiterer Lungen- und Nierenkomplikationen so verschlechtert, daß er am 46. Behandlungstag ad exitum kam.

Die letzte Laboruntersuchung zeigte eine stark verminderte Thrombozytenzahl: 17600 mm^3 ; Quickwert: 50%.

Fall 6:

Eine 70jährige Patientin kam am 23.7.1966 wegen einer Tetanuserkrankung in stationäre Behandlung. Bereits am Aufnahmetag zeigte sie typische Symptome eines schweren Tetanus. Laboruntersuchungen am 3. Behandlungstag ergaben: Thrombozytenzahl: 12000 mm^3 , Quickwert: 90%.

Am 5. Behandlungstag wurden mehrere Haut-Hämatome, besonders um die Einstichstellen der Spritzen, beobachtet. Die am 6. Behandlungstag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse ergab, außer leichtgradiger

Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl 135000 mm^3), keinen Hinweis für plasmatisch oder thrombozytär bedingte Blutgerinnungsstörungen. In den nächsten Tagen hatte sich der Zustand der Patientin verschlechtert. Am 16. Behandlungstag kam es zum Exitus letalis infolge eines Herzstillstands bei beiderseits bestehenden Bronchopneumonien.

Laboruntersuchung, 2 Tage vor dem Exitus: Thrombozytenzahl: 129000 mm^3 (toxische Granulation); Quickwert: 81%.

Fall 7:

Ein 54jähriger Patient bot bei der stationären Aufnahme am 14.8.1969 die Zeichen eines schweren Tetanus. Am Tage der Aufnahme: Thrombozytenzahl: 160000 mm^3 ; Quickwert: 69%.

Ab dem 10. Behandlungstag zeigte sich bei dem Patienten eine persistierende Blutung aus der Magensonde, verbunden mit gelegentlichen Teerstühlen.

Die am 30. Behandlungstag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse ergab eine leichte Erniedrigung der Thromboplastinzeit (58%), sonst keine pathologischen Befunde.

Kritische Bemerkungen: Abgesehen von einer leichten Erniedrigung der Thromboplastinzeit, keine pathologischen Befunde, die mit Sicherheit eine hämorrhagische Diathese annehmen ließen.

Wahrscheinlich ist die intestinale Blutung eher durch lokale Faktoren (Ulcus, Gastritis hämorrhagica) bedingt.

Trotz der konservativen Behandlungsmaßnahmen (Thrombinzusatz zu Magenspülungen) zwang diese persistierende Blutung aus der Magensonde am 37. Behandlungstag zur Operation mit Resektion eines stark blutenden Duodenalulcus.

Die am 61. Behandlungstag durchgeführte zweite Blutgerinnungsanalyse ergab wiederum bis auf leicht erniedrigte Thromboplastinzeit keinen pathologischen Befund, insbesondere keine Thrombozytopenie. Nach den Labordaten ist eine Gerinnungsstörung von klinischer Bedeutung wenig wahrscheinlich.

Therapeutisch wurde Konaktion 10mg täglich unter Kontrolle der Thromboplastinzeit verabreicht. In der 7. Behandlungswoche traten bei dem Patienten septische Temperaturschübe auf, die den Krankheitsverlauf wesentlich beeinflussten, so daß der Patient am 72. Behandlungstag unter den Zeichen eines Kreislaufversagens verstarb.

Die Laboruntersuchung, die am Exitus-Tag durchgeführt wurde, ergab: Thrombozytenzahl: 148000 mm^3 ; Quickwert: 41%.

Fall 8:

Eine 69jährige Frau kam am 24.6.1970 wegen Tetanuserkrankung zur klinischen Behandlung. Bei der Aufnahme zeigte die Patientin das Bild eines schweren Tetanus. Die Laboruntersuchungen am Aufnahmetag ergaben: Thrombozytenzahl: 142000 mm^3 ; Quickwert: 100%.

Am 19. Behandlungstag wurden erste Zeichen einer Magenblutung beobachtet. Die am 24. Behandlungstag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse ergab folgende Befunde: Erniedrigte Thrombozytenzahl (89000 mm^3), leicht erniedrigter Quickwert: 61%. Die übrigen Befunde lagen im Normbereich. Kritische Stellungnahme: Aufgrund des klinischen Eindrucks und der Laborwerte ist es unwahrscheinlich, daß bei der Patientin die intestinale Blutungserscheinung auf eine schwerwiegende Gerinnungsstörung zurückgeführt werden kann. Gegebenenfalls käme eine hämorrhagische Gastritis oder Ulcus als Blutungsquelle in Frage. Dabei kann sehr wohl die

dadurch bedingte Blutung durch die leichten Defekte im Gerinnungssystem akzentuiert sein.

Die Magenblutung wurde in den nächsten Tagen so stark, daß große Mengen frisches Blut transfundiert wurden. Die am 25. Behandlungstag durchgeführte notwendige Billroth II, Operation deckte die Blutungen aus dem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni auf.

Im weiteren Verlauf der stationären Behandlung traten am 37. Behandlungstag petechiale Blutungen auf. Die am nächsten Tag durchgeführte 2. Blutgerinnungsanalyse ergab folgendes:

Eine extrem verminderte Thrombozytenzahl (10000 mm^3), verlängerte Rekalzifizierungszeit, verlängerter Kochsalz-Toleranz-Test und mäßig erniedrigte Thromboplastinzeit. Im Thrombelastogramm ergab es ein typisch thrombozytopenisches Kurvenbild mit verlängerter Thrombusbildungszeit und erniedrigter max. Thrombuselastizität.

Gegenüber der Voruntersuchung ist eine erhebliche Veränderung insofern eingetreten, als jetzt eine extreme Thrombozytopenie besteht, die zweifellos als Ursache für eine schwere Blutungsneigung in Frage kommt.

Therapeutisch wurde, um die Thrombozytopenie zu beeinflussen, Decoritin (50 mg/die), Cohn-I-Fraktion und thrombozytenreiches Plasma gegeben.

Im weiteren Krankheitsverlauf kam es zum plötzlichen starken Blutdrucksabfall, der mit keinen Maßnahmen zu beeinflussen war.

Am 39. Behandlungstag kam die Patientin zum Exitus letalis durch Herz-Kreislaufversagen. Letzte Laboruntersuchung: Thrombozytenzahl: 14000 mm^3 ; Quickwert: 79%.

Fall 9:

Ein 32jähriger Mann bot bei der klinischen Aufnahme am 26.4.1972 deutliche Symptome einer schweren Tetanuserkrankung. Die Laboruntersuchung am nächsten Tag ergab: Thrombozytenzahl: 145000 mm^3 ; Quickwert: 100%. Eine akute Intestinalblutung trat am 2. Behandlungstag auf. Diese Blutungen wurden mit konservativen Maßnahmen, wie Eiswasserspülung beherrscht.

Vom 23. Behandlungstag an zeigte der Patient eine vermehrte Blutungsneigung. Aus dem Tracheobronchialraum ließ sich reichlich Blut absaugen. Ferner kommt es zu Blutungen aus der Blase und wiederum vom Magen-Darm-Trakt her. Die am 30. Behandlungstag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse zeigte verminderte Thrombozytenzahl (49000 mm^3), verlängerten Kochsalz-Toleranz-Test und niedrigen Quickwert: 46%. Die übrigen Befunde waren im Normbereich.

Kritische Stellungnahme: Es handelte sich um eine komplexe Koagulopathie, wobei eine Verbrauchskoagulopathie nicht ausgeschlossen werden konnte.

Die Therapie wurde mit Heparinalgaben von 500 E/h, Cohn-I-Fraktion, Tachostyptan und Konakion durchgeführt.

Der weitere Verlauf ist durch eine zunehmende Herzinsuffizienz und eine massive Infiltration im Bereich des rechten Lungen-Unterlappens kompliziert. Nach mehreren Herzstillständen kam der Patient am 34. Tag der Behandlung zum Exitus letalis.

Letzte Laboruntersuchung: Thrombozytenzahl: 23000 mm^3 ; Quickwert: 49%.

Fall 10:

Ein 58jähriger Mann zeigte bei der stationären Aufnahme am 3.4.1972 typische Symptome einer schweren Tetanuserkrankung. Die Laboruntersuchungen am Tag der Aufnahme ergaben: Thrombozytenzahl: 112000 mm^3 ; Quickwert: 100%.

In der Aufwachphase am 30. Behandlungstag traten intestinale Blutungen auf und in den nächsten Tagen wurden noch Blasen- und Trachealblutungen beobachtet.

Die Blutgerinnungsanalyse, die am 33. Behandlungstag durchgeführt wurde, ergab folgendes: stark verminderte Thrombozytenzahl: 18500 mm^3 ; herabgesetzter Kochsalz-Toleranz-Test und einen Quickwert von 66%.

Im Thrombelastogramm fand sich ein typisch thrombozytopenischer Kurvenverlauf.

Kritische Bemerkungen: Es handelte sich somit um eine thrombozytopenische Blutgerinnungsstörung, die Ursache der intestinalen Blutung sein kann. Ein Streß-Ulcus oder eine hämorrhagische Gastritis muß als zusätzliche lokale Blutungsursache in Erwägung gezogen werden. Um eine zweite Möglichkeit einer Verbrauchs-Koagulopathie zu erfassen, mußte im weiteren Verlauf die Thrombozytenzahl, Quickwert und Thrombinzeit kontrolliert werden.

Die Behandlung wurde mit Tachostyptan, Cohn-I-Fraktion, Thrombozytenkonzentrat und Konaktion durchgeführt.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung hat sich der Zustand des Patienten durch zusätzliche Komplikationen, Nieren- und Herzinsuffizienz verschlechtert, so daß am 40. Behandlungstag Exitus letalis infolge von Anurie und irreversiblen Herz- und Kreislaufversagen eintrat.

Letzte Laboruntersuchung: Thrombozytenzahl: 18000 mm^3 ; Quickwert: 100%.

Fall 11:

Eine 72jährige Frau bot bei der klinischen Aufnahme am 14.7.1972 das Bild eines schweren Tetanus. Die Laboruntersuchungen am Aufnahmetag ergaben: Thrombozytenzahl: 180000 mm^3 ; Quickwert: 100%.

Im Laufe der Behandlung zeigte die Patientin einen langsamen Thrombozytenabfall, so daß die Thrombozytenzahl am 25. Behandlungstag 77000 mm^3 betrug. Am 31. Behandlungstag traten bei der Patientin Blasen-Blutungen auf. Die am 34. Behandlungstag durchgeführte Blutgerinnungsanalyse ergab stark verminderte Thrombozytenzahl (30000 mm^3), verlängerte Rekalkifizierungszeit, pathologischen Kochsalz-Toleranz-Test und verlängerte Thrombusbildungszeit.

Kritische Bemerkungen: Es handelte sich um eine Thrombozytopenie mit Hinweisen für eine zusätzliche Thrombozytopathie. Zeichen für eine plasmatische Gerinnungsstörung finden sich nicht.

Die Behandlung wurde mit Blut-Transfusionen, Ery.-Konzentrat und Konaktion durchgeführt.

Die Patientin kam am 35. Behandlungstag durch Herzversagen, Lungen-ödem und schleimig eitriges Tracheobronchopneumonie ad exitum. Letzte Laboruntersuchung: Thrombozytenzahl: 33000 mm^3 ; Quickwert: 67%.

Bei folgenden Fällen wurde keine Blutgerinnungsanalyse durchgeführt:

Fall 12:

Ein 60jähriger Mann zeigte bei der stationären Aufnahme am 24.7.1967 Symptome einer schweren Tetanuserkrankung mit generalisierten Krampfanfällen. Die Laboruntersuchungen am nächsten Tag ergaben: Thrombozytenzahl: 165000 mm^3 ; Quickwert: 54%.

Im Laufe der Behandlung traten am 16. Behandlungstag massive Blasenblutungen auf. Die an diesem Tag durchgeführte Laboruntersuchung zeigte: Thrombozytenzahl: 165000 mm^3 ; Quickwert: 54%.

Diese Blasenblutung wurde mit Silbernitratspülung, Prokromin, Konakion und Vit. C behandelt. Am 36. Behandlungstag trat Exitus letalis infolge eines plötzlichen Herzstillstandes ein. Die letzte Laboruntersuchung am gleichen Tag ergab: Thrombozytenzahl: 192000 mm^3 ; Quickwert: 47%.

Fall 13:

Ein 12 1/2-jähriges Kind kam am 17.5.1968 zur stationären Aufnahme (Intensivtherapiestation der Kinderklinik). Bei der Aufnahme bot das Kind typische Symptome einer Tetanuserkrankung. Am 17. Behandlungstag setzte das Kind leicht blutige Stühle ab. Die Laboruntersuchungen am nächsten Tag ergaben: Thrombozytenzahl: 151000 mm^3 ; Quickwert: 27%. Nach Bluttransfusionen wurden die Blutungen nicht mehr beobachtet. Die Thrombozytenzahl hat sich im weiteren Verlauf der Erkrankung normalisiert. Bei der letzten Laboruntersuchung war die Thrombozytenzahl: 324000 mm^3 . Nach 64 Tagen klinischer Behandlung konnte das Kind mit gutem allgemeinen Zustand nach Hause entlassen werden.

Fall 14:

Ein 71-jähriger Mann wurde am 31.10.1968 wegen einer schweren Tetanuserkrankung in klinische Behandlung aufgenommen. Die am 3. Behandlungstag durchgeführte Laboruntersuchung ergab: Thrombozytenzahl: 171000 mm^3 ; Quickwert: 100%.

Am 16. Behandlungstag wurden erstmalig Teerstühle beobachtet, am folgenden Tag lief auch durch die Magensonde frisches Blut ab. Die Laboruntersuchung am gleichen Tag ergab: Thrombozytenzahl: 186000 mm^3 ; Quickwert: 100%.

Die Blutung wurde mit Gaben von Erythrocytenkonzentrat und Frischblut behandelt. Trotz dieser Behandlung konnte die Blutung nicht vollständig zum Stillstand gebracht werden. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine doppelseitige Pneumonie. Präterminal traten mehrmals Herzstillstände auf, die anfänglich durch externe Herzmassage behoben werden konnten. Am 25. Behandlungstag verstarb der Patient. Letzte Laboruntersuchung am gleichen Tag: Thrombozytenzahl: 208000 mm^3 ; Quickwert: 24%.

Fall 15:

Eine 58jährige Frau kam am 19.11.1968 wegen Tetanuserkrankung zur klinischen Aufnahme. Die Laboruntersuchung am gleichen Tag ergab: Thrombozytenzahl: 198000 mm^3 ; Quickwert: 90%.

Am 19. Behandlungstag traten plötzlich starke Hämorrhoidalblutungen auf, die mit Legen einer lokalen Tamponade und Bluttransfusionen behandelt wurden. Nach 32 Tagen stationärer Behandlung konnte die Patientin entlassen werden. Die einen Tag vor der Entlassung durchgeführte Laboruntersuchung ergab: Thrombozytenzahl: 190000 mm^3 ; Quickwert: 75%.

Fall 16:

Ein 51jähriger Mann wurde am 9.6.1970 mit dem Vollbild einer schweren Tetanuserkrankung unter Krämpfen und bereits cyanotisch stationär aufgenommen. Die am Tag der Aufnahme durchgeführte Laboruntersuchung zeigte: Thrombozytenzahl: 193000 mm^3 ; Quickwert: 100%.

Am 6. Behandlungstag bestanden akute starke Blutungen aus dem Darmtrakt, so daß man sich zur Laparotomie entschloß, die dann die Blutungsquelle aufdecken konnte (Blutung aus der Art. Gastroduodinalis).

Seit dem 8. Behandlungstag war der Patient oligurisch. 2 Tage später, am 10. Behandlungstag, kam der Patient infolge Anurie und Kreislaufversagen zum Exitus letalis. Die letzte Laboruntersuchung am 9. Behandlungstag ergab: Thrombozytenzahl: 112000 mm^3 ; Quickwert: 27%.

III. MORTALITÄT

Während die Mortalität der qualvollen Tetanuserkrankungen in den Kriegszeiten und in der älteren Literatur 90% und darüber betrug, ist sie in den letzten Jahren durch die Fortschritte der modernen Intensivbehandlungsmethoden wesentlich abgesunken. Die Mortalität liegt in allen größeren Statistiken, wenn auch Berichte aus einzelnen modernen Kliniken in der letzten Zeit noch günstiger klingen, zwischen 30% und 60%. DEVENS u. SCHOSTOCK (27) berichteten, daß die Mortalität nach Einführung der Curarisierung und Dauerbeatmung von 49% auf 36% gesunken ist.

WIEMER u. EYRICH (150) beobachteten, daß in den letzten 15 Jahren die Sterblichkeit der schweren Tetanuserkrankungen an den europäischen Behandlungszentren auf die Hälfte zurückgegangen ist. Nach HALMAGYI (40) hat die Intensivtherapie mit Relaxierung und künstlicher Beatmung bei den schweren Formen der Tetanuskrankheit zu einer Senkung der Mortalität von 83% auf 38% geführt. Eine Übersicht über die Höhe der Mortalität in verschiedenen Ländern und zu verschiedenen Zeiten vermittelt uns in diesem Zusammenhang eine von WEISER u. BONTE (147) zusammengestellte Tabelle.

1. ABHÄNGIGKEIT VON LEBENSALTER UND GESCHLECHT DER PATIENTEN

Das Lebensalter des von Tetanus befallenen Patienten zeigt eine gewisse Abhängigkeit zu der Mortalität. Nach WEISER u. BÖNTE (147) ist die Sterblichkeit abhängig vom Lebensalter der Erkrankten. Das jugendliche Alter hat eine niedrigere Sterblichkeit als das Greisenalter. PATEL et al. (113) und BHATT et al. (8) fanden die niedrigste Sterblichkeit im Kindesalter zwischen 1 und 15 Jahren. Nach ROSTOCK (125) liegt die geringste Sterblichkeit im 2. und 3. Lebensjahrzehnt. Die Mortalität zeigt, daß im 1. Lebensjahrzehnt die Aussichten wesentlich besser geworden sind. Dagegen ist die Mortalität im 6., 7. und 8. Jahrzehnt angestiegen.

In den von uns beobachteten Tetanusfällen zeigt sich in der letzten Zeit ein deutlicher Rückgang der Morbidität und damit parallel der Mortalität bei Kindern unter 10 Jahren. Nur 2 Kinder kamen im Jahre 1968 mit deutlichen klinischen Zeichen einer Tetanuserkrankung zur stationären Behandlung (in die Intensivtherapiestation der Kinderklinik). Beide haben die Erkrankung überlebt, obwohl bei einem der Kinder im Laufe der Behandlung leichte Darmblutungen auftraten. Dieser Rückgang der Tetanuserkrankungen im Kindesalter liegt zweifellos in der freiwilligen, aktiven Immunisierung.

Die höheren Altersgruppen sind auch bei unseren Fällen mit einer höheren Sterblichkeit belastet. Tab. 16 zeigt eine geringe Zunahme des letalen Ausgangs bei Tetanuspatienten vom vierzigsten Lebensjahr ab, die jedoch nicht signifikant ist ($\chi^2 = 3.41$, FG = 3; n.s.).

Alter in Jahren	Ausgang		Zusammen
	geheilt	tot	
< 20	8	1	9
21 - 40	9	2	11
41 - 60	7	5	12
> 60	11	7	18
zusammen	35	15	50

Tab. 16:

Beziehung zur Sterblichkeit und Alter der behandelten Patienten.

Nach PATEL et al. (157) wird die Prognose des Tetanuspatienten durch das Geschlecht nicht beeinflusst (STIRNEMANN (140)).

Auch bei unseren Fällen hat sich eine Beeinflussung der Mortalität durch das Geschlecht der Tetanuspatienten nicht gezeigt (Tab. 17: $\chi^2 = 3.22$; Fg = 1; n.s.), obwohl eine Tendenz zur höheren Sterblichkeit bei Männern erkennbar zu sein scheint.

Geschlecht	Ausgang		Summe
	geheilt	gestorben	
männlich	16	11	27
weiblich	19	4	23
Summe	35	15	50

Tab. 17:

Beziehung zwischen Geschlecht und Sterblichkeit der behandelten Patienten.

2. ABHÄNGIGKEIT DER MORTALITÄT VON EINTRITTSPORTE UND INKUBATIONSZEIT

a) EINTRITTSPORTE

Von verschiedenen Autoren wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen Entfernung der Eintrittspforte vom Zentralnervensystem und Schweregrad der Tetanuserkrankung nachzuweisen. Man vermutete, daß je kürzer die Entfernung der Eintrittspforte der Tetanuserreger zum Gehirn sei, um so schwerer verlaufe die Erkrankung. Nach SPAETH (137) haben die Tetanusfälle am Stamm und in den inneren Organen eine schlechte Prognose, während die Verletzungen an den Extremitäten keine wesentliche Rolle spielen.

In neueren Arbeiten wurde diese Ansicht nicht mehr aufrecht erhalten. RUILLE u. SALZMAN (128); DEVENS u. SCHOSTOCK (27) beobachteten, daß die Tetanuserkrankungen nach Verletzungen des Ober- oder Unterschenkels, die höchste Mortalität aufweisen. Nach ihrer Auffassung erlauben die Inkubationszeit noch die Lokalisation der Eintrittspforte eine verlässliche Beurteilung der Schwere des Wundstarrkrampfes und seiner Prognose.

Bei unserem Krankengut zeigt die Tab. 18 die Verteilung der Erkrankungs- und Todesfälle nach Eintrittspforte. Es zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang ($\chi^2 = 1.46$; Fg = 4; n.s.).

Eintrittspforte	gestorben	geheilt	zusammen
Kopf und Hals	1	3	4
Rumpf	0	1	1
Obere Extremitäten	7	11	18
Untere Extremitäten	4	10	14
unbekannt	3	10	13
zusammen	15	35	50

Tab. 18:

Letalität nach Eintrittspforte der untersuchten Patienten.

b) ABHÄNGIGKEIT DER MORTALITÄT VON DER INKUBATIONSZEIT

Für die Beurteilung der Schwere und des Ausgangs der Tetanuserkrankung wurde seit langem die Dauer der Inkubationszeit als wesentliches Kriterium angenommen. Eine kurze Inkubationszeit soll eine besonders schwere, eine längere dagegen eine leichte Tetanuserkrankung zur Folge haben (ROSTOCK (125); WAGNER et al. (146); STRICKER (142); GRIESSER (37) u.a.). ROSTOCK (125) berichtete, daß im allgemeinen die Tetanuserkrankungen mit einer Inkubationszeit von 7 Tagen und geringer fast alle tödlich verlaufen. Andererseits wurde aus mehreren Beobachtungen berichtet, daß die Dauer der Inkubationszeit kein zuverlässiges Kriterium ist. Wohl trifft es zu, daß in der Regel ein sehr schwerer Tetanus auftritt, wenn das Intervall zwischen Infektion und ersten Symp-

tomen weniger als 8 - 10 Tage beträgt (ECKMANN (29)). Nach EYRICH (31) sind kürzere Spannen nicht sehr häufig und führen meist zu schwerer Erkrankung, die bei langer Inkubationszeit seltener, aber doch auch zu beobachten ist. CLARENZ (18) beobachtete in der Gießener Klinik die Abhängigkeit der Mortalität von der Dauer der Inkubationszeit. Die Tetanusfälle, die eine Inkubationszeit von einer Woche hatten, wiesen eine Mortalität von 92.3% auf. Dagegen die Fälle mit einer Inkubationszeit von 3 Wochen nur 14.3%.

Abb. 12 zeigt bei unseren Tetanuspatienten die Verteilung der Todesfälle nach der Länge der Inkubationszeit. Die Fälle mit kurzen Inkubationszeiten sind mit höherer Sterblichkeit belastet.

Beim Vergleich der Fälle mit 1 Woche gegenüber 2 und mehr Wochen Inkubationszeit läßt sich diese Beobachtung jedoch mit unserer geringen Fallzahl ($n = 37$ mit Angabe des Verletzungszeitpunktes) noch nicht statistisch sichern.

Ein besseres, prognostisches Kriterium für die Beurteilung der Schwere der Tetanuserkrankung als die Inkubationszeit, ist die Dauer der Anlaufzeit des Tetanus (ECKMANN (29); IMDAHL u. GÖTT (54); BOETTGER (11); LAURENCE (80); VERONESI (144) u.a.)).

Die Anlaufzeit (onset-time, period of onset) ist die Dauer der Zeitspanne zwischen dem ersten Auftreten von Tetanussymptomen und dem Ausbruch von Krämpfen. Je früher bei der Tetanuserkrankung klonische Krämpfe auftreten, umso schwerer und ernster ist die Erkrankung. Diesen Befund konnten wir aus unserem Krankengut nicht überprüfen, weil die Information der Krankenblätter zu unzureichend war.

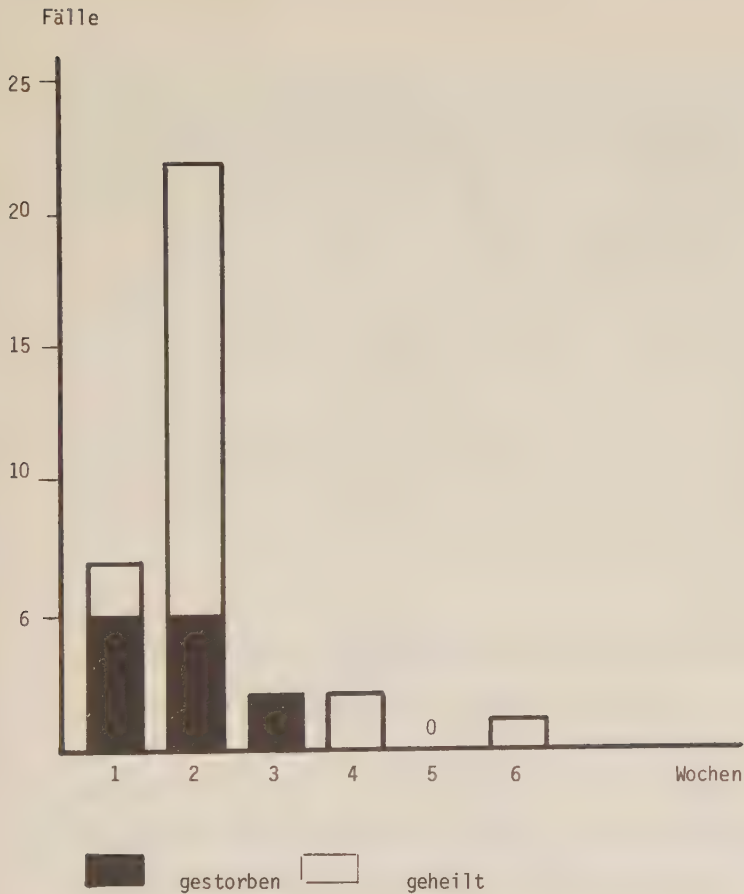


Abb. 12:

Sterblichkeit der untersuchten Patienten nach Dauer der Inkubationszeit.

3. ABHÄNGIGKEIT VOM AUFTRETEN DER BLUTUNGEN

Tab. 19 zeigt, daß die Letalität in erster Linie mit dem Auftreten von Blutungskomplikationen korreliert ist. 2/3 aller Fälle mit Blutungen starben, während die Letalität in der Vergleichsgruppe nur 12% (= 4 von 34 Fällen) beträgt ($\chi^2 = 16.82$; Fg = 1; p 0.01).

Blutungen	gestorben	geheilt	zusammen
vorhanden	11	5	16
nicht vorhanden	4	30	34
zusammen	15	35	50

Tab. 19:

Sterblichkeit der behandelten Patienten nach Auftreten von Blutungskomplikationen.

D. DISKUSSION

Jeder Blutverlust bei schwer erkrankten Patienten, z.B. bei Tetanus, bringt eine zusätzliche lebensbedrohliche Komplikation mit sich. Um jeden Verlust des Blutes zu vermeiden, sei es durch äußere traumatische Verletzungen oder durch spontane innere Blutungen, befinden sich im Blut verschiedene gerinnungsaktive plasmatische und celluläre Substanzen. Ihre hämodynamische und biologische Mechanismen und Funktionen der Gefäße dienen der physiologischen Blutstillung.

Die Hämostase ist der erste Schritt zu einer Wiederherstellung der Unversehrtheit des Organismus nach einer Verletzung, indem sie für einen Wundverschluß sorgt und den Verlust von Blut verhindert (OHLER (109)).

Die Blutstillung, die zu den wichtigsten biologischen Lebensäußerungen gehört (WITTE (151)), wird nur durch das sinnvolle Ineinandergreifen der bekannten Hämostasensysteme, Thrombozyten, Blutgerinnungs-

und Gefäßreaktionen zustande kommen. Eine schematische Darstellung des Zusammenspiels verschiedener, die Blutstillung begünstigender Mechanismen, zeigt Abb. 13.

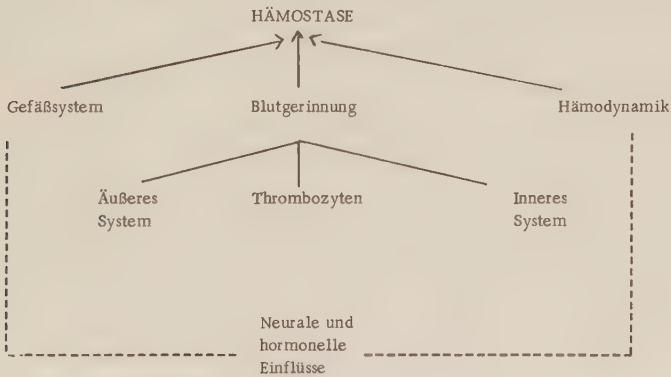


Abb. 13:
Gewährleistung der Hämostase durch das Zusammenspiel verschiedener, die Blutstillung begünstigender Mechanismen (nach OHLER (109)).

Die komplizierten Systeme der Hämostase sind unter krankhaften Bedingungen vielfältigen Störungen ausgesetzt, so daß durch Änderung anti- oder prokoagulatorischer Valenzen das dynamische Gleichgewicht sich in Richtung der Hypo- bzw. Hyperkoagulabilität verschiebt und

damit in der klinischen Phänomenologie hämorrhagische Diathesen bzw. thrombembolische Geschehen und intravaskuläre Gerinnungsprozesse manifestiert werden (LASCH u. HEENE (77)). Diese Veränderungen der komplizierten Vorgänge der Koagulationssysteme können je nach Ausprägung zu mehr oder weniger schwerwiegenden klinischen Erscheinungen führen. Bei schweren Störungen der Hämostase kommt es zu spontanen Blutungen, welche in der Haut und im subkutanem Gewebe als Petechien und Hämatome auftreten können (DEUTSCH (26); FRICK (34); LASCH et al (78) u.a.).

Diese Störungen der Blutstillung, seien sie auf einer Komponenten der Hämostase beschränkt oder seien sie komplexer Natur (LASCH (75)), treten bei zahlreichen angeborenen genetisch bedingten Defekten, wie z.B. Hämophilie A.B. oder als Symptom einer anderen Grundkrankheit auf (DEUTSCH (23)). Sie erfordern u.U. bei einer bestehenden akuten Blutung sofortige und therapeutische Maßnahmen.

Bei Aufklärung der Blutungsursache ist eine Analyse der Gefäßfunktion, der Blutplättchenfunktion, der Fibrinolyse und der Gerinnungsfaktoren notwendig (ROKA (123)). Ihre genauere Durchführung kann nur in einem Speziallaboratorium durch aufwendige Methoden erreicht werden (PERLICK (115) u. ROKA (123)). Obwohl bei der Mehrzahl der hämorrhagischen Diathesen die Störungen in verschiedenen Systemen diagnostiziert werden, lassen sich die Störungen nach ihrer Ursache in 3 Hauptgruppen einteilen: in vasculäre, plasmatische und thrombozytär bedingte hämorrhagische Diathesen.

Die kongenitalen und erworbenen hämorrhagischen Diathesen sind vor allem die Folge von Störungen der Blutgerinnung, seltener von Stö-

rungen der Gefäßintegrität (FRICK (34)). Die thrombozytär und plasmatisch bedingten hämorrhagischen Diathesen zeichnen sich durch eine Störung der Blutgerinnung aus. Diese beiden Gruppen, insbesondere die erworbenen Formen, treten bei zahlreichen Grunderkrankungen auf.

Bei unseren Tetanuspatienten traten Hämostasestörungen fast bei allen Fällen auf. Diese zeigen auch im Verlauf der Erkrankung Blutungen. Dabei handelte es sich um "erworbene hämorrhagische Diathesen".

Bei den vasculär bedingten hämorrhagischen Diathesen treten die Blutungen infolge funktioneller Gefäßwandstörungen auf. Neben den seltenen angeborenen, genetisch bedingten Gefäßanomalien wird die Funktion der Gefäßwand durch zahlreiche verschiedene Noxen beeinflusst.

Diese Noxen werden entweder von außen dem Organismus zugeführt, wie z.B. Medikamente oder von verschiedenen Bakterien im Organismus selbst gebildet (DEUTSCH (26); STAUBESTAND (129) u.a.).

Für die Blutstillung, besonders für die spontane vorläufige Hämostase ist die Gefäßreaktion, die vor allem bei einer kapillaren Blutung zur Blutstillung ausreichen kann von erheblicher Bedeutung. Nach LASCH et al. (69) stellt die Gefäßkontraktion die primitivste Phase der Blutstillung dar. Das Auftreten einer Vasokonstriktion nach Verletzung der Gefäße wurde von APITZ (2); CHEN (17) u. ZUCKER (155) beobachtet.

WITTE u. SCHRIEKER (153) zeigten bei experimenteller Blutstillung anhand mikroskopischer Untersuchungen an den Mesenterialgefäßen der Ratte, daß die Gefäße je nach Größe und Wandaufbau nach partieller oder kompletter Verletzung sich verschieden verhalten. Die Reaktionen der Gefäße bestimmen durch sofort nach der Verletzung einsetzender

Kontraktion am Ort der Läsion das Ausmaß der Blutung und darüber hinaus den besonderen Mechanismus der hämostatischen Reaktionen. WITTE u. SCHRIEKER (153) u. ZUCKER (155) beobachteten, daß die Gefäßkontraktion schon 15 sec. nach der Läsion auftritt und nach 1 min. eine Lumenverengung bei zu 80% bewirkt.

Da die Endotoxine der Tetanusbazillen das Gefäßsystem angreifen, können die vaskulären hämorrhagischen Diathesen durch eine toxische Funktionsstörung des Gefäßsystems hervorgerufen werden. Die vaskulär bedingten Blutungsübel können umschrieben oder diffus auftreten. Diese Störungen, die sich besonders im Bereich der kleinen Gefäße und Kapillaren abspielen, können infolge des Transportes der Tetanustoxine über die Blut- und Lymphbahnen zustande kommen. Da im Gegensatz zu der klassischen Tetanusgiftwanderungstheorie von MEYER u. RAMSON (94), die die Wanderung des Tetanustoxins in den Achsenzyklindern der Nerven bzw. in den endo- und perineuralen Lymphbahnen annahm, besteht die Auffassung, daß die Tetanustoxine bei generalisiertem Tetanus über die Blut- und Lymphbahnen transportiert werden (ABEL et al. (1); RICHTER u. SCHRECKENBACH (121); OPPENHEIM (110); STIRNEMANN (140); HÜGGER (47); KUNZE (73) u.a.).

Entscheidend für den endgültigen Verschluß des Gefäßwanddefekts und damit der Blutstillung ist die Blutgerinnung. Unter Blutgerinnung versteht man nicht nur allein das Auftreten eines makroskopischen Gerinsels sondern den Ablauf der Gerinnungskettenreaktion, erkennbar am Verbrauch von Ausgangssubstraten und dem Auftreten von Reaktionsprodukten (ROKA (123)).

Die wesentlichen bei der Gerinnung ablaufenden Aktivierungsvorgänge wurden bereits 1906 von MORAWITZ (103) erkannt und in dem klassisch gewordenen Gerinnungsschema dargestellt. Dieses wurde durch weitere plasmatische Gerinnungssubstanzen, die inzwischen entdeckt wurden, ergänzt und erweitert, so daß neue Gerinnungsschemata und -theorien entstanden (LÖSCHER (81); MAMMEN (89); DAVIE u. RATNOFF (20); MAC FARLANE (84); SEEGER (136) u.a.).

Man diskutiert heute bis zu 13 gerinnungsaktive Faktoren (Tab. 20), von denen die meisten hinsichtlich ihrer Wirkung und biochemischen Struktur weitgehend aufgeklärt werden konnten (HEENE (43); KUHN u. GRAEFF (70); LASCH et al. (78); OWREN u. BRINKHOUS (112); FELDER (32) u.a.).

Das Ziel der Gerinnung ist die Bildung eines Fibrinfasernetzes, welches den bis dahin lockeren Wundverschluß verfestigt und die Reparatur und Vernarbung einleitet (LASCH (76)). Im Mittelpunkt des Gerinnungsablaufes steht die Aktivierung des Prothrombins zum Thrombin. Dieser Vorgang wird nach SEEGER (136) autokatalytisch und nach DAVIE u. RATNOFF (20) sowie MAC FARLANE (85) über eine Enzymkette ("Kaskade") ablaufen.

Die hämorrhagischen Diathesen, bei denen die Gerinnungsstörungen im Vordergrund stehen, werden durch Fehlbildung, Mangel oder Fehlen eines oder mehrerer auf die Gerinnung einwirkender plasmatischen Faktoren hervorgerufen. In den meisten Fällen sind mehrere Faktoren gleichzeitig gestört, so daß eine Blutung dann schon bei geringerer Verminderung der einzelnen Faktoren herbeigeführt wird (KOLLER (10); DEUTSCH (21)).

Von Bedeutung ist, daß bei einem Tetanuspatienten schon nach 14 Tagen parentaler Ernährung Hämorrhagie infolge Vitamin-K-Mangels mit entsprechend erniedrigtem Prothrombin beobachtet wurde (JANZARIK u. L'ALLEMAND (55); SCHULTIS (134)).

Bei zwei unserer Tetanuspatienten wurde anhand der durchgeführten Gerinnungsanalyse eine Verbrauchskoagulopathie diagnostiziert. LASCH et al. (79) haben den Begriff "Verbrauchskoagulopathie" für den überschießenden intravasalen Gerinnungsprozeß eingeführt. Diese erworbenen Gerinnungsdefekte treten relativ häufig im Rahmen einer großen Anzahl von Krankheitsbildern als schwerwiegende Komplikation auf (HEENE (44); HUTH (53); MCKAY u. MÜLLER-BERGHAUS (88)). Als auslösende pathogenetische Mechanismen für die Ausbildung bzw. Förderung der intravasalen Gerinnungsprozesse, die durch Verminderung der thrombozytären und plasmatischen Gerinnungskomponenten gekennzeichnet sind, kommen verschiedene Faktoren in Betracht.

Die bakteriellen Endotoxine sowie Hypozirkulation, Asidose, Hypovolämie und Blutfette tragen entscheidend zur Ausbildung und Förderung einer Verbrauchskoagulopathie bei (LASCH et al. (78); HARDAWAY (41); HUTH et al. (52); MÜLLER-BERGHAUS (106)). Bei Tetanuserkrankung liegen diese Voraussetzungen zur Ausbildung einer Verbrauchskoagulopathie oft vor.

Daher ist bei den Kranken stets mit dem Ausbruch einer derartigen Gerinnungsstörung zu rechnen. Hier ist eine sich entwickelnde Thrombozytopenie eines der wichtigsten Frühsymptome (HEENE (44)). An die erste Phase der intravaskulären Gerinnung schließt sich häufig das Stadium der reaktiven Hyperfibrinolyse an. Hierdurch kommt es zu weiterer

Schädigung des Hämostasesystems, so daß die Blutungen noch durch die Hyperfibrinolyse verstärkt werden. Blutung und Organfunktionsausfall durch Mikrothrombostörung (Niereninsuffizienz, respiratorische Insuffizienz) wird somit klinischer Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie. Die Durchsicht der Blutungsfälle unserer referierten Patienten zeigt neben den lokalen Blutungsquellen eines Ulcus oder einer Gastritis-hämorrhagica häufig Hinweise für eine Verbrauchskoagulopathie: die mäßige Thrombozytopenie und die Niereninsuffizienz. Als Konsequenz dieser Beobachtung hat sich in zunehmendem Maße die prophylaktische Gabe von Heparin eingeführt. Durch diese Substanz wird die Verbrauchskoagulopathie auf einer frühen Stufe unterbrochen. Die Blutungen werden dadurch auf ein Minimum reduziert und ein Organfunktionsausfall weitgehend vermieden. Hier kann also die auf eingehende Gerinnungsuntersuchungen gestützte Therapie zur weiteren Senkung der Letalität bei Tetanuskranken beitragen.

Abgesehen von der Verbrauchskoagulopathie müssen aber auch Thrombozytopenien als Ursache von Blutungen bei Tetanuspatienten diskutiert werden.

Neben den angeborenen treten relativ häufig symptomatische Thrombopenien auf, die entweder durch eine Grundkrankheit, meist eine hämatologische Erkrankung oder durch eine exogene Schädigung ausgelöst werden. Die Ursache des peripheren Thrombozytenmangels bei normalem Knochenmarksbefund konnte nach DITSCHUNEIT et al. (28) auf eine exzessive Zerstörung der Thrombozyten in der Blutbahn durch immunologische Prozesse zurückgeführt werden.

Die Forschung der letzten Jahre hat bei einer ganzen Anzahl thrombopenischer Zustände einen immunologischen Prozeß aufgedeckt (MIESCHER (95)). Die allergischen Arzneimittelthrombopenien stellen eine wichtige Gruppe der Immuthrombopenien dar und haben mit Einführung zahlreicher Medikamente eine zunehmende Bedeutung.

Nach GEYER u. KEIBEL (36) können die akuten Schübe von Thrombopenien durch allergische Vorgänge induziert werden. Zu den weiteren ätiologischen Faktoren, die Thrombopenien hervorrufen, werden hämoplastische und infektiöse Prozesse mit Verdrängung oder toxischer Schädigung der plättchenbildenden Knochenmarksriesenzellen beobachtet (WELLER u. KRUG (149)). Oft tritt eine akute Thrombozytopenie bei Infektionskrankheiten auf. Als begleitende Infektionskrankheiten werden am häufigsten die infektiöse Monokleose (BRITTINGER et al. (14)), Rubeolen (BANATVALA et al. (6); MORSE et al. (104)), Varizellen (PLENERT u. ROGNER (116)), Pertussis, aber auch bei grippalem Infekt (LASCH et al. (78)) beobachtet. Gelegentlich können auch Schutzimpfungen eine hämorrhagische Diathese auslösen, wie dies bei Pockenschutzimpfung, Tetanus- und Poliomyelitisimpfungen bekannt wurde (PLENERT u. ROGNER (116); LASCH et al. (78); OHLER (109)).

Bei den Tetanuspatienten ist das Auftreten der Thrombozytopenie so häufig, daß an einer kausalen Beziehung nicht zu zweifeln ist. Die Thrombozytenstörung können durch toxische Schädigung der Thrombozytenbildung als auch durch Störungen der Plättchen im peripheren Kreislauf zustande kommen. Der Mechanismus dieser Toxinwirkung ist noch nicht aufgeklärt. Ob eine allergische Genese, also die Schädigung durch Antigen-Antikörper-Komplexe oder eine direkte Einwirkung des Tetanus-

toxins auf Thrombozyten, wie sie bei einer Reihe von Erregern nachgewiesen ist (CHEN et al. (17); MARCUS u. ZUCKER (90); LASCH et al. (78)) vorliegt, ist noch nicht entschieden. Neben diesen diskutierten Formen einer Thrombozytopenie beim Tetanus ist jedoch stets an die Möglichkeit zu denken, daß die Verminderung der Plättchenzahl nur ein Symptom der Verbrauchskoagulopathie ist.

Nicht jede Thrombozytopenie führt zu klinischen Erscheinungen in Form einer hämorrhagischen Diathese, sondern nur wenn die Thrombozytenzahl unter 40000 mm^3 sinkt (BRAUNSTEINER (13); FOITZIK u. LAWIN (33); SCHOEN (132)). Nach MARKWARDT (91) wurden jedoch auch Fälle beobachtet, bei denen trotz Thrombozytenzahlen von weniger als 10000 mm^3 keine nennenswerte hämorrhagische Diathese vorlag, während bei anderen Patienten nur wenig verminderte Plättchenzahl bereits eine erhebliche Blutungsneigung hervorrief. Es ist also nicht immer damit zu rechnen, daß die Verminderung der Plättchenzahl spontane Blutungen verursacht. Vielmehr ist davon auszugehen, daß die Thrombopenie meist nur dann Blutungen unterhält oder blutungsauslösend wirken kann, wenn eine Blutungsquelle vorliegt. Dies ist bei Tetanuspatienten häufig der Fall. Viele der Patienten zeigen Ulcera des Magen-Darm-Traktes. Daraus entstehende Blutungen werden natürlich nachhaltig bei gleichzeitig bestehender Hämostasestörung verstärkt. Ihre operative Behandlung verschließt oft die Blutungsquelle und trägt damit entscheidend zu einer guten Prognose bei.

Da in der Bundesrepublik kein Impfzwang für Tetanus besteht und die Zahl der Unfälle sehr hoch ist, besonders die geringfügige Bagatellverletzung, denen der Mensch im täglichen Leben ständig ausgesetzt ist, und die wegen ihrer Geringfügigkeit nicht in ärztliche Behand-

lung kommen, ist die Gefahr einer Tetanuserkrankung sehr groß. Es gibt keine Verletzung, angefangen von den großen Trümmerwunden in Krieg und Frieden, über Verbrennungen und Erfrierungen, bis zu den Bagatellverletzungen, wie Schürfwunden, ja sogar bis zum Stecknadelstich in den Finger, die nicht schon einmal zum Tetanus geführt hätten (BRANDIS (12)).

Die Probleme des Tetanus und seine Komplikationen, die noch heute nicht selten sind, können durch die wirksame Prophylaxe, die von RAMON u. DESCOMBEY (119) seit 1927 durch die empfohlene Schutzimpfung möglich ist, gelöst werden. Hierzu zählt nach dem vorliegenden Bericht auch die komplizierende Blutung bei einer Hämostasestörung. Ihre Beobachtung und wirkungsvolle Behandlung trägt wesentlich zur Verbesserung der Prognose der Tetanuskrankheit bei.

Faktor	Name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	(Thromboplastin, Thrombokinese)
IV	Calciumionen
V	Proakzelerin
VI	Akzelerin
VII	Prokonvertin
VIII	Antihämophiles Globin (antihämophiler Faktor A)
IX	Christmas-Faktor
X	Stuart-Prower-Faktor
XI	PTA (Plasma-Thromboplastin-Antecedent)
XII	Hagemann-Faktor
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor (FSH)

Tab. 20:

Die Gerinnungsfaktoren ⁺)

+) Es sind neuerdings noch andere Plasmafaktoren beschrieben worden, welche einen Einfluß auf die Gerinnung haben.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. In der Zeit von 1963 - 1972 kamen nach unterschiedlich langer Inkubationszeit und mit verschieden stark ausgeprägten klinischen Symptomen der Tetanuserkrankung insgesamt 56 Patienten - darunter 2 Kinder - zur klinischen Behandlung. Beide Geschlechter waren gleich betroffen, 28 Männer und 28 Frauen.
2. Das Erkrankungsalter lag zwischen dem 2 1/2ten und 79sten Lebensjahr. Die Altersverteilung zeigt einen deutlichen Gipfel bei älteren Menschen. Eine gewisse jahreszeitlich bedingte Schwankung wurde auch beobachtet. Der Wundstarrkrampf wurde einleitend mit seinem Erreger, der Häufigkeit, Inkubationszeit und typischen Symptomen eingehend beschrieben.
3. In der Lokalisation der Eintrittspforte haben die oberen Extremitäten die Führung mit 18 Fällen, gefolgt von unteren Extremitäten mit 14 Fällen, bei 12 Fällen bleibt die Eintrittspforte unbekannt.
4. Im Laufe der Erkrankung traten bei 16 von 50 Patienten - zu verschiedenen Zeitpunkten - verschiedene Blutungen auf, welche das Leben der Patienten, besonders älterer Menschen, zusätzlich gefährdeten. Am häufigsten traten Magen-Darm-Blutungen bei insgesamt 13 Patienten auf. 7 Patienten hatten nur Magen-Darm-Blutungen, 3 Patienten bekamen noch zusätzlich massive Blasen- und diffuse Trachealblutungen aus dem Tracheostoma. Ein weiterer Patient zeigte außer Magen-Darm-Blutungen noch ausgedehnte Hämatombildung, besonders in der Umgebung der Einstichstellen der Spritzen. Bei

einem weiteren Patienten wurden auch Hämatome an mehreren Körperstellen beobachtet. Zu akuten Blasenblutungen kam es bei 2 Patienten. Hämorrhoidalblutungen traten bei einem Patienten auf. Petechiale Blutungen wurden bei einem weiteren Patienten, der außerdem Magen-Darm-Blutungen zeigte, festgestellt.

5. Eine Beziehung zwischen dem Auftreten von Blutungen und dem Alter des Patienten besteht darin, daß die Patienten über 20 Jahre mehr zu Blutungen neigen als die Jugendlichen. Das Geschlecht des Patienten zeigte keine Beziehung zu dem Auftreten von Blutungen. Die Lokalisation der Eintrittspforte und die Dauer der Inkubationszeit zeigten keine Korrelation zu dem Zeitpunkt und der Art der aufgetretenen Blutungen.
6. Als Blutungsursache konnten neben häufigen intestinalen Ulcera Verbrauchskoagulopathien, Thrombozytopenien und toxische Gefäßschäden ermittelt werden.
7. Die Sterblichkeit betrug bei unseren Tetanusfällen trotz der modernen Fortschritte der Intensivtherapie 30%. Die höheren Altersgruppen sind in der Tendenz, jedoch nicht signifikant, mit einer höheren Sterblichkeit belastet.
8. In der Diskussion wird auf die Wichtigkeit einer gezielten Therapie der Blutungsstörungen hingewiesen, was die Prognose der Tetanusletalität bessern dürfte.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL, J.; E.A. EVANS and B. HAMPIL:
Researches on tetanus: Distribution and
fate of tetanus toxin in the body.
Bull.Johns Hopk.Hosp. 59, 307-391 (1936).
2. APITZ, K.:
Die Bedeutung der Gerinnung und Thrombose
für die Blutstillung.
Virchows Arch.path.Anat. 308, 540-614 (1942).
3. APITZ, K.:
Physiologische Grundlagen und Besonderheiten
der intravitalen Gerinnung.
Ergebnn.inn.Med.Kinderheilk. 61, 54-131
(1942).
4. AXNICK, N.W. und E.R. ALEXANDER:
Wundstarrkrampf in den Vereinigten Staaten.
Eine Übersicht über die Problemstellung.
Amer.J.Publ.Health 47, 1493-1501 (1957).
5. BAKAY, L. und KLIMKO, D.: Zur Tetanusfrage: zit.b. Weiser, P. und
Bünthe, H.: Über den Wandel des Tetanus.
Anaesthesist 14, 236-242 (1965).
6. BANATVALA, J.E.; D.M. HORSTMANN and M.C. PAYNE:
Rubella syndrome and thrombocytopenie purpura
in newborn infants.
New Engl.J.Med. 273, 474-478 (1965).
7. BETZENDAHL, W. und H. BETZENDAHL:
Der Wundstarrkrampf in chirurgischer und
neurologischer Beurteilung.
Carl Marhold-Verlag, Halle 1953.
8. BHATT, A.N. and A.K. ANWIKAR:
Tetanus, a review of 888 cases.
J.Indian Med.Ass. 38, 71-75 (1962).

9. BILLAUDELLE, H.G.: Theories on the pathogeneis of tetanus an their origins.
Ed.L.Eckmann. Huber-Verlag, Bern/Stutt-gart 1966.
10. BOEHLER, .: zit.bei W.Ehalt: Wundbehandlung.
Klin.Wschr. 51, 1213-1296 (1938).
11. BÜTTGER, G.: Zur Behandlung des Wundstarrkrampfes.
Münchn.med.Wschr. 104, 853-859 (1962).
12. BRANDIS, H.J.: Die Tetanusprophylaxe.
Deutsch.Ärztebl. 68, 1094-1101 (1971).
13. BRAUNSTEINER, H. in: Lehrbuch der Inneren Medizin, Hrsg.:
H. Dennig, 8.Aufl., Thieme-Verlag, Stutt-gart 1969.
14. BRITTINGER, G.; G. HENNE; E. KÖNIG; M. MASSON und H.G. STEINACKER:
Schwere Thrombozytopenie mit hämorrhagi-scher Diathese bei infektiöser Mononukleose.
Deutsch.med.Wschr. 91, 400-403 (1966).
15. BRUCE, D.: Tetanus Analysis of 1458 cases, which oc-curred in home military hospital during the years 1914-1918.
J.Hyg. 19, 1-32 (1920).
16. BRUNNER, C.: Zitat nach Stirnemann: Tetanus Pathogene-se, Behandlung, Komplikationen, Propy-laxe mit besonderer Berücksichtigung der Curarebehandlung.
H.Huber-Verlag, Bern/Stuttgart 1966.
17. CHEN, T.L. and C. TSAI: The mechanism of haemostasis in periphe-ral vessels.
J.Physiol. (Lond.), 107, 280-288 (1948).

18. CLARENZ, F.M.: Beobachtungen über 40 Fälle von Tetanus an der Chirurgischen Klinik der Universität Gießen.
Inaug.Diss. Gießen 1935.
19. CLAUBERG, G.: Erfolge und Mißerfolge der modernen Tetanusbehandlung.
Zbl.Chir. 90, 2169-2181 (1965).
20. DAVIE, E. and O.D. RATNOFF: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting.
Science 145, 1310-1312 (1964).
21. DEUTSCH, E.: Pathophysiologie der plasmatisch bedingten Coagulopathien. In: Hämorrhagische Diathesen, hrsg.v. R. Jürgens u. E. Deutsch, Springer-Verlag, Wien 1955.
22. DEUTSCH, E.: Thrombozytenfaktoren. In: Hämorrhagische Diathesen, hrsg.v.R.Jürgens u.E.Deutsch, Springer-Verlag, Wien 1955.
23. DEUTSCH, E.: Gerinnungsphysiologie. In: Naegeli, Th.; P.Matis; R.Groß; H.Runge u. H.W.Sachs: Die Thromboembolischen Erkrankungen, 2.Aufl., Springer-Verlag, Stuttgart 1960.
24. DEUTSCH, E.: Blutungsübél.
Wien.med.Wschr. 111, 69-75 (1961).
25. DEUTSCH, E. und K. LECHNER: Die Klinik der manifesten generalisierten intravaskulären Gerinnung, hrsg.v.L. Roka, Schattauer-Verlag, Stuttgart/New York 1971.
26. DEUTSCH, E.: Hämorrhagische Diathesen. In: Lehrbuch der Inneren Medizin, hrsg.v.Großmann-Schölmerich, 3.Aufl., Schattauer-Verlag, Stuttgart/New York 1973.

27. DEVENS, K. und P. SCHOSTOCK: Zur neuzeitlichen Therapie des Tetanus.
Chirurg.6, 253-257 (1957).
28. DITSCHUNEIT, H.; E.F. PFEIFFER; W. SPIELMANN und A. GATHOF:
Übergang eines "Arzneimittelpurpura" in eine chronische Thrombopenie mit "auto-allergischen" Pathogenese.
Folia Haemat.76, 211-222 (1959).
29. ECKMANN, L.: Tetanus. Prophylaxe und Therapie.
B.Schwabe & Co., Basel/Stuttgart 1960.
30. ECKMANN, L.: Der heutige Stand prophylaktischer Maßnahmen beim Tetanus.
Langenbeck's Arch.f.Chirurg. 325, 937-940 (1969).
31. EYRICH, K.: Die Klinik des Wundstarrkrampfes im Lichte neuzeitlicher Behandlungsmethoden. Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 43, Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1969.
32. FELDER, K.D.: Diagnostik und Behandlung von Gerinnungsstörungen in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Med.Klin. 67, 1220-1226 (1972).
33. FOITZIK, H. und LAWIN: Die erhöhte Blutungsneigung. In: Praxis der Intensivbehandlung, hrsg.v.P.Lawin, 2.Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart 1971.
34. FRICK, P.: Blutgerinnung und Hämostase. In: Klinische Pathophysiologie, hrsg.v.W.Siegen-thaler, 2.Aufl., Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.
35. FRIEDLÄNDER, F.C.: Tetanus neonatorum.
J.Pediat. 39, 448-454 (1951).

36. GEYER, G. und E. KEIBL: Über den Einfluß von Cortison und ACTH auf die Permeabilität von Kapillaren.
Wien.Zschr.inn.Med. 33, 148-155 (1952).
37. GRIESSER, G.; J. BORK und W. MAYER:
Klinische Erfahrungen in der Behandlung des schweren Tetanus mit hohen Antitoxindosen.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 301, 455-459 (1962).
38. GRUNDMANN, G.: Knochenbrüche und Verrenkungen im Krampfanfall.
Ergeb.Chir.orthop. 41, 145-202 (1958).
39. HALMAGYI, M.: Die Behandlung der Tetanuskrankheit mit Muskelrelaxantien und künstlicher Beatmung. In: Anaesthesiologie und Wiederbelebung, hrsg.v.R.Frey, W.Hügin, O.Mayrhofer, 2.Aufl., Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York 1971.
40. HALMAGYI, M.: Die Erfolge und Komplikationen der Intensivtherapie bei der Behandlung der Tetanuskrankheit.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 325, 945-947 (1969).
41. HARDAWAY, R.: Disseminated intravascular conglutation syndromes.
Arch.Surg. 83, 842-850 (1961).
42. HART, A.: Gehäuftes Auftreten schwerer Tetanusfälle, wiederholte schwere Erkrankung aufgrund echter Neuinfektion.
Brun's Beiträge klin.Chir. 173, 488-497 (1942).

43. HEENE, D.L.: Methodik zur Feststellung der disseminierten intravaskulären Gerinnung. In: Generalisierte intravaskuläre Gerinnung, hrsg. v.L.Roka, Schattauer-Verlag, Stuttgart/New York 1971.
44. HEENE, D.L.: Zur Diagnostik der Verbrauchskoagulopathie. Bibl.haemat. 32, 270-280 (1969).
45. HEENE, D.L.: Gerinnungsanalytische Untersuchungen zum Verhalten des fibrinstabilisierenden Faktors bei Aktivierung des Gerinnungs- und Fibrinolyse-Systems. Habilitationsschrift, Gießen 1969.
46. HERWICK, R.P.; W.F. WEIR und A.L. TATUM: Zit.b.H.Stirmemann: Tetanus. Verlag H. Huber, Berlin/Stuttgart 1966.
47. HOEGGER, D.: Versuche über Bakteriophagenvermehrung in Ultrafiltraten. Zschr.f.Hyg.u.Infektionskr. 121, 465-471 (1939).
48. HOPPE, G.: Die versorgungsrechtliche Bedeutung einer Einführung der aktiven Tetanusimmunisierung. Chirurg 23, 353-357 (1952).
49. HUEBNER, A.: Tetanusprophylaxe. Chirurg 10, 337-344 (1938).
50. HUEBNER, A.: Statistik über Tetanuserkrankungen. Chirurg 25, 145-149 (1954).
51. HUTH, K.: Fettstoffwechselstudien bei der experimentellen Verbrauchskoagulopathie. In: Generalisierte intravaskuläre Gerinnungsbeeinflussung der Hämostase durch gefäßaktive Pharmaka, hrsg.v.L.Roka, Schattauer-Verlag, Stuttgart/New York 1971.

52. HUTH, K.; W. SCHOENBORN und J. BÖRNER:
Zur Pathogenese der Unverträglichkeits-
erscheinungen bei parenteraler Fettzufuhr.
Med.Ernährung 8, 146-148 (1967).
53. HUTH, K.:
Klinik und Therapie der Verbrauchskoagulo-
pathie.
Bibl.haemat. 32, 281-287 (1969).
54. IMDAHL, H. und U. GÖTT: Einige Bemerkungen zur Prognose des Tetanus.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 288, 162-170
(1958).
55. JANZARIK, H. und H. L'ALLEMAND:
Zit.b.K.Schultis: Zur Ernährung Tetanus-
kranker.
Archiv f.Chir. 325, 921-929 (1969).
56. JAWETZ, E.; J.L. MELNICK und E.A. ADELBURG:
Medizinische Mikrobiologie, 2.Auf1., Sprin-
ger-Verlag, Berlin/Heidelberg 1968.
57. KITASATO, S.:
Über den Tetanusbazillus.
Zschr.Hyg.Infekt. 7, 225-233 (1889).
58. KITASATO, S.:
Experimentelle Untersuchungen über das Te-
tanusgift.
Zschr.f.Hyg. 10, 267-280 (1891).
59. KLOETZEL, K.:
Clinical Patterns in Severe Tetanus.
J.Amer.med.Ass. 185, 559-567 (1963).
60. KÖLE, W.:
Beobachtungen und klinische Erfahrungen
an 372 Tetanusfällen.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 269, 37-45
(1951).

61. KOLLER, F.: Die Physiologie der Blutgerinnung, ihre Bedeutung für die Klinik.
Arch.exp.Pathol.Pharmakol. 222, 89-106 (1954).
62. KOLLER, F.: Pathogenese und Therapie der Koagulopathien.
In: Therapie der hämorrhagischen Diathesen.
Hrsg.v.J.Frey u.J.Jürgens, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1963.
63. KOLLER, S.: Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.
Steinkopff-Verlag, Darmstadt 1969.
64. KOOTZ, F.: Die intraarterielle Serumtherapie des Tetanus.
Chirurg 24, 207 (1953).
65. KOOTZ, F.: Der heutige Stand des Tetanusproblems.
Med.Welt 27, 1395-1402 (1963).
66. KOOTZ, F.: Die simultane Serum-Toxoidtherapie des Tetanus.
Chirurg 21, 525-532 (1950).
67. KUCHIER, R. und H. EISTERER: Tetanus. In: Anaesthesiologie, Reanimation und Intensivtherapie, hrsg.v.R. Frey et al., 3.Aufl., Springer-Verlag, Berlin/New York 1972.
68. KOMMELL, .: Wundinfektion, insbesondere Wundstarrkrampf und Gasbrand (Verhütung durch primäre Wundversorgung).
Brun's Beitr.klin.Chir. I, 421-439 (1915).
69. KOMMELL, .: Die Erfolge der Schutzimpfung gegen Wundstarrkrampf.
Berl.klin.Wschr. 53, 414-417 (1916).

70. KUHN, W. und H. GRAEFF: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. Thieme-Verlag, Stuttgart 1970.
71. KUNZ, H.: Die Häufigkeit der Tetanus-Todesfälle. Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 284, 114-115 (1956).
72. KUNZ, H.: Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Wundstarrkrampf. Wien.med.Wschr. 64, 232-234 (1952).
73. KUNZE, K.: Neurophysiologische Befunde bei manifestem Tetanus. Langenbeck's Arch.f.Chir. 325, 903-909 (1969).
74. LANGHAMMER, I.: Röntgenologische Untersuchungen nach Tetanus bezüglich Wirbelkörperkompressionsfrakturen. Dissertation Erlangen 1965.
75. LASCH, H.G.: Hämorrhagische Diathesen, I.: Innere Medizin, 3.Aufl., hrsg.v.H.A.Kühn, Springer-Verlag, Berlin 1971.
76. LASCH, H.G.: Pathophysiologie und Klinik der Verbrauchskoagulopathie. Folia Haematol. 97, 20-31 (1972).
77. LASCH, H.G. und D. HEENE: Methoden zur Untersuchung des Blutgerinnungs- und Fibrinolyse-Systems. Internist 9, 42-48 (1968).
78. LASCH, H.G.; D. HEENE; Ch. MÖLLER-ECKHARDT: Pathophysiologie und Klinik der hämorrhagischen Diathesen. In: Begemann, H. et al. (Hrsg.): Klinische Hämatologie, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1970.

79. LASCH, H.G.; J. KRECKE; F. RODRIQUEZ-ERDMANN; H.H. SESSNER und G. SCHÖTTERLE:
Verbrauchskoagulopathien (Pathogenese und Therapie).
Folia haemat. N.F. Frankfurt 6, 325-330 (1962).
80. LAURENCE, D.R.: A clinical trial of Chlorpromazine against Barbiturates in Tetanus.
Lancet 1, 987 (1958).
81. LÜSCHER, E.F.: Physiologie und Pathologie der Thrombozyten.
Schweiz.med.Wschr. 94, 1701-1706 (1964).
82. LÜSCHER, E.F.: Morphologie und Physiologie der Thrombozyten. In: Thrombozytäre Gerinnungsstörungen. Diathes.haemorrh., Stuttgart, Suppl. XXIV (1967).
83. MAC FARLANE, R.G.: Blood coagulation and hemostasis. In: Treatment of hemophilia and other coagulation disorders, hrsg.v.R.Biggs and R.G. Mac Farlane, Oxford 1966.
84. MAC FARLANE, R.G.: The Basis of the Cascade Hypothesis of Blood Clotting.
Thrombos.Diathes.haemorrh. 15, 591-602 (1966).
85. MAC FARLANE, R.G.: An enzyme Cascade in the Blood Clotting. Mechanism and its Function as a Biochemical Amplifier.
Nature (London) 202, 498-499 (1964).
86. MC KAY, D.G. and W. MARGARETTEN:
Disseminated Intravascular Coagulation in Virus Diseases.
Arch.intern.Med. 120, 129-152 (1967).

87. MC KAY, D.G.: Disseminated Intravascular Coagulation: An Intermediary Mechanism of Disease. Harper and Row, New York 1964.
88. MC KAY, D.G. and G. MÜLLER-BERGHHAUS: Therapeutic Implications of Disseminated Intravascular Coagulation. Amer.J.Cardiol. 20, 392-410 (1967).
89. MAMMEN, E.F.: Grundlagen der Anticoagulations-Behandlung. Internist 10, 2-8 (1969).
90. MARCUS, A.J. and M.B. ZUCKER: The Physiology of Blood Platelets. Grune, New York/London 1965.
91. MARKWARDT, F.: Therapie der Blutstillungsstörungen. J. Ambrosius Barth., Leipzig 1972.
92. MATSCHAN, W.J.: Tetanusfall nach einer Fußverbrennung. Dtsch.Zschr.f.Chir. 216, 143-145 (1929).
93. MAYER, H.: Prophylaxe und Therapie des Wundstarrkrampfes. Dissertation, Erlangen 1970.
94. MEYER, R. und F. RAMSON: Untersuchungen über den Tetanus. Naunyn-Schmiedberg's Arch.exp.Pharmak. 49, 6 (1903).
95. MIESCHER, P.: Immunothrombopenien. In: Hämorrhagische Diathesen, hrsg.v.R.Jürgens u.E.Deutsch, Springer-Verlag, Wien 1955.
96. MÜRL, F.: Tetanusprophylaxe. Zbl.f.Chir. 85, 878-888 (1960).
97. MÜRL, F.: Ergebnisse und Schlußfolgerungen der Serumtiterbestimmung bei der simultanen Tetanusprophylaxe. Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 279, 209-213 (1954).

98. MÜRL, F.: Grundsätzliche Fragen der Behandlung des Tetanus.
Zbl.Chir. 89, 433-435 (1964).
99. MÜRL, F.: Weitere Untersuchungen und Erkenntnisse zur Prophylaxe des Wundstarrkrampfes.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 284, 125-130 (1956).
100. MÜRL, F.: Aktuelle Fragen der Tetanusbekämpfung.
Zbl.ärztl.Fortbild. 50, 535-538 (1956).
101. MÜRL, F.: Die Behandlung des Tetanus.
Zbl.Chir. 87, 1824-1825 (1962).
102. MOLLARET, P.: Zur aktuellen Therapie des Tetanus.
Münchn.Med.Wschr. 101, 51-53 (1959).
103. MORAWITZ, P.: Die Chemie der Blutgerinnung.
Ergebn.d.Physiol. 4, 307-422 (1905).
104. MORSE, E.E.; W.H. ZINKHAM and D.P. JACKSON:
Thrombocytopenic purpura following rubella infection in children and adults.
Arch.intern.Med. 117, 573-579 (1966).
105. MÜLLER-BERGHAUS, G.: Pathophysiologie der manifesten generalisierten intravaskulären Gerinnung. In:
Generalisierte intravaskuläre Beeinflussung der Hämostase durch gefäßaktive Pharmaka.
Hrsg.v.L.Roka, Schattauer-Verlag, Stuttgart/New York 1971.
106. MÜLLER-BERGHAUS, G.: Zur Pathophysiologie der Verbrauchskoagulopathie.
Bibl.haemat. 32, 257-269 (1969).
107. NICOLAIER, A.: Über infektiösen Tetanus.
Dtsch.Med.Wschr. 10, 842-844 (1884).

108. OHLER, W.G.A.: Ergebnisse und Behandlung von Enzymbestimmungen an Thrombozyten.
Klin.Wschr. 46, 737-741 (1968).
109. OHLER, W.G.A.: Leitfaden der Blutstillungs- und Blutgerinnungs-Störungen.
Verlag G. Witzentrock, Baden-Baden/Brüssel 1971.
110. OPPENHEIM, H.: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 5. Aufl.,
Verlag S. Karger, Berlin 1898.
111. OTTE, H.: Leitfaden der medizinischen Mikrobiologie,
4. Aufl., Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1967.
112. OWREN, P.A.; K.H. BRINKHOUT; I.S. WRIGHT; H.R. ROBERTS; S. HINNO; T.H. KIESSELBACH:
Fibrinogen: Structural, metabolic and pathophysiology aspects.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1970.
113. PATEL, J. and B.C. MEHTA: Serum requirements in tetanus. Principles on tetanus. Proc.intern.Conference on tetanus. Ed.L.Eckmann.
Huber-Verlag, Bern/Stuttgart 1966.
114. PELLOJA, M.: Le tetanos expérimental par la toxine tétanique.
Masson et cie. Ed., Paris 1951.
115. PERLICK, E.: Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis.
G. Thieme-Verlag, Leipzig 1960.
116. PLENERT, W. und G. ROGNER: Thrombocytopenie und Thrombocytopathie.
In: Kinderheilkunde, hrsg.v.H.Opitz u.F. Schmid, Springer-Verlag, Berlin 1967.
117. PRIBRAM, B.O.: Klinische und therapeutische Erfahrungen über den Tetanus.
Berl.klin.Wschr. 52, 865-869 (1915).

118. RATHCKE, L.: Über eine Beobachtung von örtlichem Tetanus.
Zbl.Chir. 69, 13-15 (1942).
119. RAMON, G. und P. DESCOMBEY:
Zit.n.S.Richert: Neuere Auffassungen über
die Entstehung des Tetanus und über Schutz-
maßnahmen gegen den Wundstarrkrampf.
Tübingen 1964.
120. RICHERT, S.: Neuere Auffassungen über die Entstehung des
Tetanus und über Schutzmaßnahmen gegen den
Wundstarrkrampf.
Tübingen 1964.
121. RICHTER, S. und E. SCHRECKENBACH:
Experimenteller Beitrag zur Frage der Toxin-
ausbreitung beim Tetanus.
Klin.Wschr. , 260-262 (1954).
122. RITTER, A. und R. RASCHLE:
Die Therapie des Tetanus mit hohen Serumdo-
sen.
Helv.Chir.Acta 26, 284-288 (1959).
123. ROKA, L.: Generalisierte intravaskuläre Gerinnung.
Beeinflußung der Hämostase durch gefäßakti-
ve Pharmaka.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1971.
124. ROSKAM, J.; J. HUGUES; Y. BOUNAMEAUX and J. SALMON:
The Part Played by Platelets in the Forma-
tion of an Efficient Hemostatic Plug.
Thromb.et Diath.Haemorrhag. 3, 510-519
(1959).
125. ROSTOCK, P.: Tetanus.
Verlag Walter de Gruyter & Co., Berlin 1950.
126. RÜGHEIMER, E.: Behandlung und Prognose des Wundstarrkrampfes.
Z.prakt.Anaesth.Wiederbeleb. 1, 175-186
(1966).

127. RÜGHEIMER, E.: Tetanus. In: Praxis der Intensivbehandlung.
Hrsg.v.P.Lawin, Thieme-Verlag, Stuttgart 1968.
128. RUILE, K.; P. SALZMANN: Der Tetanus in Hessen.
Chirurg 35, 49-53 (1964).
129. SAEGESSER, M.: Der heutige Stand der Tetanusbehandlung
unter besonderer Berücksichtigung der Mag-
nesiumsulfattherapie.
Ergebn.Chir.Orthop. 26, 1-62 (1933).
130. SAEGESSER, M.: Spezielle chirurgische Therapie.
8. Aufl., Hans Huber-Verlag, Bern/Stutt-
gart/Wien 1972.
131. SCHMID, W. und W. MÖLLER: Zit.b.P.Rostock: Tetanus.
Walter de Gruyter-Verlag, Berlin 1950.
132. SCHOEN, R.: Klinik und Therapie der Thrombopenien. In:
Hämorrhagische Diathesen, hrsg.v.R.Jürgens
u.E.Deutsch, Springer-Verlag, Wien 1955.
133. SCHUBERT, R.: Larvierte Formen des Tetanus in der inneren
Medizin und ihre Behandlungsmöglichkeiten.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 284, 116-119
(1956).
134. SCHULTIS, K.: Zur Ernährung Tetanuskranker.
Archiv f.Chir. 325, 921-929 (1969).
135. SCHWEIGER, M.; G. RODECK und J. STAIB:
Allgemein Chirurgie.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1969.
136. SEEGER, W.H.: Basic enzymology of blood coagulation.
Thromb.et Diath.Haemorrhag. 14, 213-228
(1965).
137. SPATH, F.: Erfahrungen der Grazer Klinik zur Tetanus-
frage.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir. 284, 109-113
(1956).

138. SPIEGEL, N.: Beiträge zur Lehre vom Tetanus.
G. Fischer-Verlag, Jena 1922.
139. STAUBESTAND, J. und K.H. ADNRES:
Beobachtungen an durchtrennten Arterien.
Arch.Kreislaufforsch. 23, 242-271 (1955).
140. STIRNEMANN, H.: Tetanus. Pathogenese, Behandlung, Komplikationen, Prophylaxe mit besonderer Berücksichtigung der Curarebehandlung.
H. Huber-Verlag, Bern/Stuttgart 1966.
141. STIRNEMANN, H.: Analyse von 149 Tetanusfällen.
Schweiz.med.Wschr. 16, 601-619 (1963).
142. STRICKER, F.: Erfahrungen über Tetanus während des Weltkriegs.
Dtsch.med.Wschr. 45, 1069-1072 (1919).
143. TRÜB, P.: Serogenetische Brachialplexusneuritis nach prophylaktischer Tetanusseruminjektion als Arbeitsunfallfolge.
Chirurg 24, 289-291 (1953).
144. VERONESI, R.: Clinical observation on 712 cases of tetanus subject to four different methods of treatment.
Amer.J.med.Scienc. 232, 629-647 (1956).
145. VINNARD, R.T.: Three hundred fifty two cases of tetanus.
Surgery 18, 482-492 (1945).
146. WAGNER, W.; G. GYMREK und H. GEIKLER:
Zur Prognose des Tetanus in den Jahren 1920 bis 1959.
Zbl.Chir. 86, 2483-2486 (1961).
147. WEISER, P. und H. BÖNTE: Über den Wandel des Tetanus.
Anaesthesist 14, 236-242 (1965).

148. WELLER, E.: Über die regionale Verschiedenheit des Tetanusvorkommens, ihre Erklärung und Bedeutung für die Tetanusprophylaxe.
Dtsch.med.Wschr. 73, 228-231 (1948).
149. WELLER, P. und K. KRUG: Beitrag zur Klinik der idiopathischen Thrombopenie.
Folia Haematolog. 76, 510-518 (1959).
150. WIEMERS, K. und K. EYRICH: Behandlungsergebnisse bei 222 Fällen von manifestem Tetanus.
Dtsch.med.Wschr. 29, 1298-1303 (1967).
151. WITTE, S.: Die Physiologie der Hämostase, Blutstillung, VIII. Hamburger Symposion, hrsg.v. L.Zukschwerdt, Schattauer-Verlag, Stuttgart 1966.
152. WITTE, S.: Morphologische Befunde über die funktionellen Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Blutgefäßen.
Böhringer, Ingelheim 1961.
153. WITTE, S. und K.Th. SCHRICKER:
Das Verhalten der Blutgefäße bei experimenteller Hämostase.
Z.Ges.exp.Med. 133, 361-374 (1960).
154. ZAVAZAL, V.: Zur Epidemiologie und Prävention des Tetanus.
Z.Ärztl.Fortbild. 51, 133-136 (1957).
155. ZUCKER, M.B.: Platelet agglutination and vasoconstriction as factors in spontaneous hemostasis in normal, thrombocytopenic heparinized and hypoprothrombinemic rats.
Amer.J.Physiol. 148, 275-288 (1947).

156. ZUCKER, M.B. and J. BORELLI:

Quantity, assay and release of serotonin
in human platelets.

J.Appl.Physiol. 7, 425-431 (1955).

VERZEICHNIS DER TABELLEN

Seite

Tab. 1:	Häufigkeit der Tetanuserkrankungen und Todesfälle in den einzelnen Ländern der Bundesrepublik Deutschland	3
Tab. 2:	Mortalität bei manifestem Tetanus in verschiedenen Zeitabständen zwischen 1919 - 1967.	4
Tab. 3:	Häufigkeit der Tetanuserkrankungen im Einzugsgebiet der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen	9
Tab. 4:	Verteilung der Tetanusfälle mit Blutungen über die Jahrgänge 1963 - 1972 in der Universitätsklinik Mainz	10
Tab. 5:	Beziehung zwischen Alter der Tetanuspatienten und Auftreten von Blutungen	12
Tab. 6:	Blutungen nach Eintrittspforte	15
Tab. 7:	Blutungen nach Inkubationszeit	17
Tab. 8:	Häufigkeit der Blutungen während der vier Jahreszeiten	19
Tab. 9:	Art der Blutungen bei unseren Tetanuspatienten	24
Tab. 10:	Art und Zeitpunkt der Blutungen, welche bei 16 Tetanuspatienten während der Erkrankung auftraten, sowie Alter, Geschlecht und Ausgang der Erkrankung	29
Tab. 11:	Thrombozytenzahl der Tetanuspatienten, die im Laufe der Behandlung keine Blutungskomplikationen zeigten.	33
Tab. 12:	Thrombozytenzahl der Tetanuspatienten, bei denen im Laufe der Behandlung Blutungen auftraten	33
Tab. 13:	Quickwert der Tetanuspatienten, bei denen im Laufe der Behandlung Blutungen aufgetreten sind	37
Tab. 14:	Quickwert der Tetanuspatienten, die im Laufe der Behandlung keine Blutungskomplikationen zeigten	39

	Seite
Tab. 16: Beziehung zu Sterblichkeit und Alter der behandelten Patienten	61
Tab. 17: Beziehung zwischen Geschlecht und Sterblichkeit der behandelten Patienten	61
Tab. 18: Letalität der untersuchten Patienten nach Eintrittspforte	63
Tab. 19: Sterblichkeit der behandelten Patienten nach Auftreten von Blutungskomplikationen	66
Tab. 20: Die Gerinnungsfaktoren	77

VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN

Seite

Abb. 1:	Häufigkeit des Auftretens von Blutungen bei 50 in Mainz behandelten Tetanuspatienten	6
Abb. 2:	Häufigkeit der behandelten Tetanusfälle von 1963 - 1972	9
Abb. 3:	Alters- und Geschlechtsverteilung von 56 Tetanuspatienten	12
Abb. 4:	Jahreszeitliche Verteilung von 50 Tetanusfällen im Zeitabschnitt von 1963 - 1972 nach Auftreten von Blutungen	19
Abb. 5:	Mittelwerte (x) und einfache Standardabweichung (S) der Thrombozytenzahl bei Fällen mit und ohne Blutungen bei der stationären Aufnahme	34
Abb. 6:	Mittelwerte (x) und einfache Standardabweichung (S) der Thrombozytenzahl bei Fällen mit und ohne Blutungen im Laufe der Behandlung	35
Abb. 7:	Mittelwerte (x) und einfache Standardabweichung (S) der Thrombozytenzahl bei Fällen mit und ohne Blutungen bei der Entlassung bzw. kurz vor Exitus	36
Abb. 8:	Mittelwerte (x) und einfache Standardabweichung (S) der Quickwerte bei Fällen mit und ohne Blutungen bei stationärer Aufnahme	40
Abb. 9:	Mittelwerte (x) und einfache Standardabweichung (S) der Quickwerte bei Fällen mit und ohne Blutungen im Laufe der Behandlung	41
Abb. 10:	Mittelwerte (x) und einfache Standardabweichung (S) der Quickwerte bei Fällen mit und ohne Blutungen bei der Entlassung bzw. kurz vor Exitus	42
Abb. 11:	Mortalität der 50 referierten Tetanuspatienten von 1963 - 1972	59
Abb. 12:	Sterblichkeit der untersuchten Patienten nach Dauer der Inkubationszeit	65
Abb. 13:	Gewährleistung der Hämostase durch das Zusammenspiel verschiedener, die Blutstillung begünstigender Mechanismen.	67

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen Herrn Prof.Dr. OHLER von der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universität Mainz für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundliche Unterstützung mit Rat und Tat.

Herrn Prof.Dr. HALMAGYI danke ich für die Erlaubnis, die Krankenblätter der Tetanusfälle aus dem Institut für Anaesthesiologie der Universität Mainz für diese Arbeit einzusehen und heranzuziehen. Desgleichen gilt für die Heranziehung dieser Krankenblätter mein Dank der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz (Direktor Prof.Dr. KOMMERLE) und der Universitäts-Kinderklinik Mainz (Direktor Prof.Dr. KOETTGEN).

Frau Dr.Dr. P. NETTER vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Universität Mainz möchte ich herzlich danken für die Beratung und Hilfestellung in allen statistischen Fragen. Ebenso Frau H. BADERSCHNEIDER vom gleichen Institut.

CIRRICULUM VITAE

Am 25.10.1936 wurde ich, M. Zaki GHALIB, als erstes Kind meiner Eltern in Basrah/Irak geboren. Mein Vater ist Beamter in Staatsstellung, meine Mutter ist Hausfrau.

Von meinem 6. Lebensjahr ab besuchte ich die Volksschule in Basrah und beendete die Schulzeit mit dem Abitur an der Secondary School in Basrah.

Im Mai 1956 besuchte ich an der Universität Bagdad/Irak die Kurse für Pharmacy-Assistenten. Danach war ich im Port Hospital in Basrah 4 Jahre als Apotheker-Assistent beschäftigt.

Im April 1960 kam ich nach Deutschland um Medizin zu studieren. In der Spöhrer-Schule in Calw/Schwarzwald erlernte ich die deutsche Sprache.

Im November 1960 begann ich an der Universität Mainz mit dem Medizinstudium. Nach dem Vorphysikum ging ich für zwei Semester nach Erlangen. Danach setzte ich mein Studium an der Universität Mainz fort.

Am 16. Februar 1971 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich je vier Monate an der Universitäts-Kinderklinik Mainz, der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz und der Inneren Abteilung des Vincenz-Krankenhauses Limburg tätig.

Nach meiner Approbation im April 1972 arbeitete ich in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz (Unfallchirurgie) und anschließend in der Universitäts-Frauenklinik Mainz.

Seit Oktober 1972 beschäftigte ich mich mit meiner Doktorarbeit.

Z.Zt. bin ich als Stationsarzt auf der Inneren Abteilung des Paulinenstiftes Nastätten/Taunus im Rahmen meiner Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin tätig.

